

骨形态发生蛋白 9 在脓毒症相关血管内皮细胞损伤中的研究进展

舒晗¹ 阮培森² 陈赫赫²

¹ 宁波大学医学部, 浙江宁波 315211; ² 宁波大学附属妇女儿童医院儿童重症医学科, 浙江宁波 315000

通信作者: 陈赫赫, Email: hehebb0425@163.com

【摘要】 骨形态发生蛋白 9 (BMP9) 主要由肝脏星状细胞合成, 是一种功能多样的循环生长因子, 在调节内皮细胞功能、维持血管稳态及调控组织炎症反应等方面有重要生物学意义。脓毒症作为临床重症领域的棘手疾病, 不仅存在病死率高、治疗难度大的双重挑战, 更成为当前重症监护病房 (ICU) 患者死亡的首要原因。近年来, 为有效降低脓毒症导致的死亡风险、改善患者预后, 研究者围绕其发病机制展开了更加深入的探索, 而 BMP9 在脓毒症中的作用已逐渐成为该领域的重点关注方向之一。多项研究表明, 脓毒症诱发的血管内皮细胞 (VEC) 损伤是导致机体微循环障碍、多器官功能障碍综合征 (MODS) 的核心环节, 而脓毒症患者体内 BMP9 的水平变化与疾病严重程度、预后转归存在密切相关性, 提示其有望成为诊断脓毒症的新型生物标志物和潜在治疗靶点。本文系统梳理了国内外研究文献, 围绕脓毒症与 VEC 损伤的病理关联、BMP9 在脓毒症患者中的表达特征, 以及 BMP9 对脓毒症相关 VEC 损伤的保护作用和具体机制进行综述, 重点分析 BMP9 通过维持内皮屏障完整性、调控炎症因子释放、抑制氧化应激反应等途径发挥血管内皮细胞保护的过程, 旨在为完善脓毒症发病机制理论体系、优化临床诊疗策略提供可靠的参考依据与新的见解及思路。

【关键词】 骨形态发生蛋白 9; 脓毒症; 血管内皮细胞损伤; 作用机制

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2023KY1117); 浙江省宁波市公益类科技计划项目 (2024S145); 浙江省宁波市科技计划项目 (2019A21002); 浙江省宁波市医学重点学科建设计划项目 (2022-B17); 浙江省宁波市医疗卫生品牌学科 (PPXK2024-06)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.05.022

Research progress on the role of bone morphogenetic protein 9 in sepsis-related vascular endothelial cell injury

Shu Han¹, Ruan Peisen², Chen Hehe²

¹Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, Zhejiang, China; ²Department of Pediatric Critical Care Medicine, the Affiliated Women and Children's Hospital of Ningbo University, Ningbo 315000, Zhejiang, China

Corresponding author: Chen Hehe, Email: hehebb0425@163.com

【Abstract】 Bone morphogenetic protein 9 (BMP9) primarily synthesized by hepatic stellate cells, is a multifunctional circulating growth factor with significant biological roles in regulating endothelial cell function, maintaining vascular homeostasis, and modulating tissue inflammatory responses. Sepsis, a challenging disease in critical care medicine, not only presents the dual challenges of high mortality and therapeutic difficulty but has also emerged as the leading cause of in-hospital mortality in intensive care unit (ICU). In recent years, to effectively reduce sepsis-related mortality and improve patient outcomes, researchers have delved deeper into its pathogenesis, with the role of BMP9 in sepsis having emerged a key focus in this field. Multiple studies indicate that sepsis-induced vascular endothelial cell (VEC) injury is a central event that drives microcirculatory dysfunction and precipitates multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Moreover, alterations in BMP9 levels in sepsis patients are closely correlated with disease severity and long-term prognosis, suggesting its potential as a novel biomarker and therapeutic target for sepsis. This review systematically consolidates domestic and international studies in recent years, focusing on the pathological relationship between sepsis and VEC injury, the expression characteristics of BMP9 in sepsis patients, and the protective effects and specific mechanisms of BMP9 against sepsis-related VEC injury. It particularly analyzes how BMP9 exerts endothelial protection by preserving barrier integrity, regulating inflammatory cytokine release, and inhibiting oxidative stress responses. The aim is to provide a reliable reference and new insights for refining the theoretical framework of sepsis pathogenesis and optimizing clinical diagnosis and treatment strategies.

【Key words】 Bone morphogenetic protein 9; Sepsis; Vascular endothelial cell injury; Mechanism

Fund program: Medical and Health Science and Technology Planning Project of Zhejiang Province (2023KY1117);

Ningbo Public Welfare Science and Technology Project (2024S145); Ningbo Science and Technology Planning Project of Zhejiang Province (2019A21002); Ningbo Medical Key Discipline Construction Planning Program of Zhejiang Province (2022-B17); Ningbo Medical and Health Brand Discipline (PPXK2024-06)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.05.022

脓毒症是临床常见的持续性全身性炎症性疾病,主要是因各器官感染,宿主免疫反应失调所致的多器官功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[1]。脓毒症有起病急、变化快、病死率高等特点。全球约有 5 000 万例脓毒症患者,其病死率高达 30%~50%,现已成为重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者死亡的首要原因^[2]。血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)是构成血液和组织间的防御屏障,在炎症、凝血、免疫反应、血管张力调节等多种生物过程中发挥着重要作用。研究证实,脓毒症引起的内皮细胞炎症反应和微循环障碍是诱发多器官功能衰竭的关键环节^[3]。骨形态发生蛋白 9(bone morphogenetic proteins 9, BMP9)是转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的超家族成员之一,在机体的肝脏、肺脏、大脑均有表达^[4]。近年来,已有研究表明, BMP9 在维持组织稳态中发挥多种功能,不仅有较强的成骨细胞作用,还会直接或间接影响内皮细胞的行为,在影响 VEC 生长、组织炎症发生等方面发挥显著作用^[5],因此, BMP9 也被认为是血管内皮静止因子^[6]。近年来, BMP9 在脓毒症中的作用逐渐受到关注,尤其是在保护血管内皮损伤方面已成为一项热点研究。但目前学界尚未完全阐明 BMP9 在脓毒症相关 VEC 损伤中的具体机制,且缺乏对现有研究结果的系统性论述。鉴于此,本研究结合国内外研究文献,对 BMP9 在脓毒症相关 VEC 损伤中的研究进展进行阐述,旨在明晰 BMP9 介导的 VEC 保护机制,为完善脓毒症发病机制网络提供参考依据。

1 脓毒症与 VEC 损伤

脓毒症患者常伴随 VEC 损伤,主要表现为屏障功能障碍,各种形式的调节性细胞焦亡、凋亡^[7]。多项研究结果显示,与健康个体相比,脓毒症患者的 VEC、血小板及中性粒细胞微粒数量均明显增高^[8-9]。此外,脓毒症诱导的 VEC 激活也伴随着组织因子(tissue factor, TF)的表达与分泌水平增加。有研究显示,过量表达的 TF 联合 VEC 微粒的促凝活性作用可加速免疫血栓的形成^[10]。这一结果揭示了脓毒症时过度的炎症反应破坏了 VEC 正常的凝血调控功能,造成机体稳态失衡,从而导致弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的发生,进而阻碍了组织的修复进程。长此以往,持续的内皮功能障碍最终使 VEC 丧失血管张力的调控功能,从而引发脓毒性休克^[11]。

研究表明,靶向干预 VEC 炎症反应可有效预防脓毒症诱导的 MODS^[12]。研究显示,通过下调 VEC Rho 相关卷曲螺旋激酶 1/肌球蛋白轻链(Rho-related coiled-coil kinase 1/phosphorylated-myosin light chain, ROCK1/p-MLC)炎症通路的表达水平,能显著弥补因炎症级联反应所致的 VEC 损伤,从而维持内皮屏障的完整性,这可能有望成为

一种新型治疗策略^[13-14]。值得注意的是,瓜氨酸化组蛋白 H3(citrullinated histone H3, citH3)是中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)的成分之一,已被证实可直接破坏血管内皮屏障功能,加剧全身性炎症反应与组织损伤^[15]。苏晓飞等^[16]同样证明了这一论点,并进一步阐明通过阻断 citH3 下游信号通路肽酰基精氨酸脱亚氨酶 4(peptidyl arginine deiminases 4, PAD4)抑制剂与 PAD4 的结合,可有效抑制其促炎活性,从而改善了脓毒症感染期间内皮细胞功能障碍。此外,高表达的循环外分泌体微小 RNA-1-3p(microRNA-1-3p, miR-1-3p)通过抑制内质网应激相关蛋白 1(stress-associated endoplasmic reticulum protein 1, SERP1)的增殖,最终诱导 VEC 损伤和功能障碍,在脓毒症相关 VEC 损伤的病理进展中发挥关键作用^[17]。

因此,基于上述研究机制,寻找新型干预靶点来保护 VEC 损伤已成为脓毒症治疗的重要研究方向之一。

2 BMP9 在脓毒症中的表达调控

BMP9 主要由肝脏的星状细胞分泌,以前体形式 pro-BMP9 进入血液循环,其多种生物学功能主要通过与活化素受体样激酶 1(activin receptor-like kinase 1, ALK1)和骨形态发生蛋白受体 II(bone morphogenetic proteins receptor II, BMPRII)特异性结合,进而调控下游 TGF- β /Smad 信号通路来实现^[18]。BMP9 最初被发现参与骨骼生长、胚胎发育、组织稳态等生理过程^[19]。研究表明,肺动脉高压患者的生长分化因子 2(growth differentiation factor 2, GDF2)基因(编码 BMP9)的杂合有害突变可导致 BMP9 的循环水平降低^[20]。同样,在肝硬化患者中也发现血浆 BMP9 的蛋白水平明显降低^[21]。最近的研究进一步揭示,循环 BMP9 可通过磷酸化 Smad 1/5-DNA 结合抑制蛋白 1(phosphorylated-Smad 1/5-inhibitor of DNA binding 1, p-Smad 1/5-ID1)信号通路促进肝星状细胞的激活,在肝纤维化患者中高表达,从而加速肝纤维化的进程^[22],且 BMP9-ID1 通路同样被证实可促进肝细胞癌的细胞增殖^[23]。近年来,已有多项研究证实, BMP9 水平在脓毒症中也有显著变化,提示两者之间存在密切联系。

早期研究曾提出,严重脓症患者、脓毒性休克患者和健康个体之间的 BMP9 水平未呈现明显差异^[24]。而后续的研究证明,脓毒症小鼠内毒素血症模型中 BMP9 浓度显著降低,且补充外源性 BMP9 可有效减轻小鼠急性肺损伤(acute lung injury, ALI)中的肺血管渗漏^[25]。这一结果在孙媛等^[26]的研究中同样得到了证实,其团队在观察了脓毒症相关性急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者 BMP9 表达水平后,发现患者血清 BMP9 水平与序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、

C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平呈显著负相关。此外, BMP9 表达水平还可作为评估脓毒症患者临床结局的重要指标, 特别在 28 d 病死率方面有独立预测价值。Bai 等^[27]对 2 个独立的脓毒症患者队列中的 BMP9 浓度进行了定量分析, 结果显示, 入院时的 BMP9 水平与 28 d 病死率相关。具体而言, 脓毒症患者入院时血清 BMP9 水平明显降低, 且入院时 BMP9 水平较低的患者面临更大的死亡风险。该团队进一步利用脓毒症小鼠模型和体外细胞模型深入探讨了 BMP9 对宿主免疫的调控机制, 发现给予外源性 BMP9 治疗改善了实验性脓毒症小鼠的器官损伤, 并降低了体内的细菌负荷, 其主要经过 ALK1-Smad 1/5-ID1/ID3 轴调控小鼠及人源巨噬细胞的吞噬杀伤及迁移能力, 从而介导脓毒症的保护作用。综上所述, 现有研究证据均支持 BMP9 水平可作为脓毒症诊断和预后的生物标志物, 并提示 BMP9 在宿主靶向治疗中有潜在的应用价值。

3 BMP9 对脓毒症相关 VEC 损伤的影响

内皮细胞损伤与脓毒症诱发的相关器官损伤密切相关, 其临床表现主要包括如 ALI、脓毒性心肌病(sepsis-induced myocardial dysfunction, SIMD)、脓毒性急性肾损伤(septic acute kidney injury, SAKI)及脓毒症相关性脑病(sepsis associated encephalopathy, SAE)等。目前, BMP9 作为一种主要的血管静止因子, 在维持血管系统和内皮细胞功能稳态, 促进血管发育方面发挥着关键作用^[28]。近年来多项研究表明, 在脓毒症中, BMP9 可通过多种机制参与脓毒症相关 VEC 损伤的修复过程, 其主要机制包括: ①维持内皮屏障功能^[29]; ②调节炎症反应^[30]; ③抑制氧化应激^[31]。以上机制共同作用于脓毒症相关内皮细胞损伤, 从而改善内皮功能及减慢 MODS 的发展。

3.1 维持内皮屏障功能: 内皮素-1(endothelin-1, ET-1)是一种由 VEC 分泌的强效收缩肽。BMP9 能在人肺动脉内皮细胞中显著诱导 ET-1 的生成, 从而参与血管重塑过程^[32]。而在 SAKI 的病理过程中, 肾小球内皮细胞中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平升高与肾微血管高通透性息息相关^[3]。进一步研究表明, BMP9 能上调 VEGF 受体 2(VEGF receptor 2, VEGFR2), 调节血管内皮-钙黏蛋白的内吞作用并促进闭塞素的表达, 从而减少血管渗漏^[25]。此外, BMP9 可改变经 VEGF 处理后的内皮细胞形成新血管的能力, 促进内皮细胞的增殖和迁移, 加速损伤修复。这些保护作用主要通过激活 ALK1/Smad 1/5 信号通路, 从而上调紧密连接蛋白表达, 以维持内皮细胞间连接的完整性^[29]。

脓毒症诱导的 ALI/ARDS 是脓毒症患者最容易且最早发生的并发症^[33]。由于各种病原体侵入而触发的炎症级联反应破坏了肺泡上皮及 VEC, 致使肺泡-毛细血管屏障通透性显著增加, 最终引起肺损伤和肺水肿^[3]。研究显示, 在小鼠 ALI 模型中, 给予外源性 BMP9 可抑制水通道蛋白 1(aquaporin 1, AQP1)和 VEGFR2 的表达, 同时上调人肺微 VEC 中血管生成素受体酪氨酸激酶 2(tyrosine kinase with

immunoglobulin-like and EGF-like domains 2, Tie2)的表达水平, 从而保护肺血管渗漏, 减轻肺组织水肿和炎症细胞浸润, 改善血管通透性^[25]。以上研究结果均表明, BMP9 在维持内皮细胞膜完整性和屏障功能方面有重要作用。

3.2 调节炎症反应: 研究表明, BMP9 在多种血管内皮炎症相关性疾病中发挥关键作用。BMP9 信号转导的相关基因如 BMPR II、类激素受体 1(activin receptor-like kinase 1, ACVRL1)及 Smad 8 等基因功能的缺失可引起肺动脉高压^[29]。动物试验结果进一步证实了经 BMP9 干预可抑制肺泡增生、降低肺间隔厚度并减少Ⅲ型胶原沉积等炎症反应, 从而显著改善大鼠支气管肺泡发育不良, 由此提示 BMP9 及其高亲和力受体在血管内皮炎症相关疾病的发生发展过程中起着重要的调控作用^[34]。

另有研究表明, BMP9 能通过调控多种信号分子, 显著影响免疫及炎症相关细胞因子的表达。在脓毒症小鼠模型中, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症介质可通过激活 Toll 样受体 4(toll-like receptor, TLR4)/髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)及腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)通路, 引起脑内皮细胞损伤, 加剧炎症性损伤, 进一步破坏血脑屏障通透性致使脑水肿。同样, 在脓毒症性急性肝损伤中, 肝窦内皮细胞也可通过激活 TLR4 通路, 增强促炎细胞因子分泌^[3]。值得注意的是, BMP9 在免疫应答、炎症因子释放过程中有双重调控作用。一方面, BMP9 可协同上调 TLR 家族成员(特别是 TLR2 和 TLR4)的表达水平, 促进脂多糖和 TNF- α 诱导的免疫细胞聚集并向血管内皮迁移, 并通过分泌炎症细胞因子和趋化因子进一步影响免疫细胞的迁移效应, 促进内皮细胞静止, 在内皮细胞稳态中发挥重要作用^[35-37]。另一方面, BMP9 表达水平的上调也可抑制 TNF- α 、白细胞介素(interleukins, IL-8、IL-6)等促炎因子的释放, 同时增强 β -连环蛋白及紧密连接蛋白 ZO-1 的表达, 有效改善脓毒症大鼠的 ALI 及内皮高通透性^[3]。早期研究显示, 脓毒症中高表达的 BMP9 可能通过上调巨噬细胞 M1 特征基因的表达, 从而参与炎症反应的调控^[38]。最近的研究表明, 脓毒症中 BMP9 可刺激巨噬细胞分泌趋化因子配体 2(chemokine ligand 2, CCL2)来促进其募集, 并通过激活 ALK1-Smad 1/5-ID1/ID3 轴, 调控巨噬细胞的吞噬活性、杀菌能力及迁移功能, 从而在脓毒症中发挥保护作用^[39]。

3.3 抑制氧化应激: 在生理状态下, 体内细胞能自主合成活性氧(reactive oxygen species, ROS)等氧化性物质, 在细胞信号转导和机体免疫防御中发挥重要作用。脓毒症时, 炎症细胞过度活化并释放出大量 ROS, 诱导氧化应激, 致使 VEC 的抗氧化防御机制受损, 从而造成机体氧化-还原动态平衡失调, 进而引发 MODS。大量研究表明, 内皮细胞中的氧化应激可通过血管内皮-钙黏蛋白等细胞连接蛋白重塑 VEC 的连接^[40]。基于此, Ivaldo 等^[31]研究表明, 当人脐带内皮细胞预先经 BMP9 处理后, 置于氧化应激诱导的过氧化氢环境

中,可有效减轻血管内皮-钙黏蛋白表达水平的降低程度,改善其再分布异常状态,并减少细胞凋亡,为内皮细胞的恢复创造了有利条件。然而两者的具体触发信号转导作用机制仍有待进一步研究。

此外,线粒体作为能量代谢的核心细胞器,在氧化应激导致的心肌细胞功能损伤中扮演着关键角色。研究表明,在SIMD早期阶段,抑制线粒体氧化应激有利于延缓疾病的进展^[41]。近年来,随着蛋白组学等先进分析技术的应用,研究者对BMP9在SIMD中的保护机制有了更深入的认识。最新研究显示,BMP9可上调SIMD中线粒体相关还原酶的表达水平,增强线粒体生物能量代谢功能,同时改善心肌组织的淋巴引流,最终共同缓解心肌内皮细胞损伤和炎症^[42]。

4 总结与展望

内皮细胞损伤所致的功能障碍在脓毒症发生发展过程中起着关键作用,不仅加速炎症因子浸润,还显著影响脓毒症相关组织损伤的修复进程。因此,寻找针对脓毒症内皮细胞损伤的治疗靶点已是该领域的热点研究之一。BMP9作为一种多功能分泌蛋白,其循环水平与机体多种疾病的进展状态密切相关。基于多中心的临床及实验研究,提示了BMP9的表达水平有作为脓毒症新的诊断、监测和预后标志物的潜力。国内外研究结果表明,脓毒症时,BMP9通过结合ALK1受体,激活Smad 1/5信号通路,并刺激巨噬细胞产生CCL2来促进巨噬细胞的招募和吞噬功能,从而减轻脓毒症时VEC的损伤。此外,在脓毒症诱发的多器官功能障碍中,BMP9还可调节VEGF相关信号蛋白、双向调控TNF- α 等炎症介质表达水平,从而维持血管内皮屏障完整性及通透性,并通过抑制氧化应激反应,控制机体炎症反应,最终缓解自身反应性内皮损伤,起到保护作用。

BMP9在脓毒症治疗领域虽有潜力,但仍面临以下几个方面的局限与挑战。从生物学特性看,BMP9信号通路与其他细胞因子和信号通路存在广泛交互,可能引发难以预测的副作用,干扰机体正常生理平衡;在临床应用层面,BMP9的给药方式、剂量及疗程缺乏统一标准,不同研究间结果差异大,难以确定最佳治疗方案;在安全性层面,过量使用BMP9可能诱发血管异常增生,增加血栓风险,尤其对脓毒症患者本就脆弱的血管系统危害更甚。另外,BMP9生产成本较高,大规模生产面临技术难题,限制了其临床可及性。未来的研究可将重点放在探索BMP9在脓毒症不同亚型中的具体作用机制方面,以明确其信号转导通路与临床干预靶点,并开展多中心、大样本临床试验,以验证BMP9作为生物标志物及治疗靶点的有效性与安全性,推动临床转化应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang H, Wang YH, Qu MD, et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis [J]. Clin Transl Med, 2023, 13 (1): e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170.
- [2] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊医学分会儿科学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童脓毒性休克管理专家共识(2025)[J]. 中华儿科杂志, 2025, 63 (3): 220-229. DOI:

- 10.3760/cma.j.cn112140-20241106-00794.
- [3] Wang JS, He Y, Zhou DX. The role of ubiquitination in microbial infection induced endothelial dysfunction: potential therapeutic targets for sepsis [J]. Expert Opin Ther Targets, 2023, 27 (9): 827-839. DOI: 10.1080/14728222.2023.2257888.
- [4] Liu W, Deng ZL, Zeng ZY, et al. Highly expressed BMP9/GDF2 in postnatal mouse liver and lungs may account for its pleiotropic effects on stem cell differentiation, angiogenesis, tumor growth and metabolism [J]. Genes Dis, 2020, 7 (2): 235-244. DOI: 10.1016/j.gendis.2019.08.003.
- [5] Desroches-Castan A, Tillet E, Bouvard C, et al. BMP9 and BMP10: two close vascular quiescence partners that stand out [J]. Dev Dyn, 2022, 251 (1): 178-197. DOI: 10.1002/dvdy.395.
- [6] Kulikauskas MR, X S, Bautch VL. The versatility and paradox of BMP signaling in endothelial cell behaviors and blood vessel function [J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79 (2): 77. DOI: 10.1007/s00018-021-04033-z.
- [7] Zhang W, Jiang LF, Tong XR, et al. Sepsis-induced endothelial dysfunction: permeability and regulated cell death [J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 9953-9973. DOI: 10.2147/JIR.S479926.
- [8] 娜孜拉·海热提, 何勇波, 杨建中. 脓毒症相关凝血功能障碍机制和生物标志物及治疗研究新进展 [J]. 中国医药, 2025, 20 (1): 157-160. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2025.01.032.
- [9] 白凡, 白欢. 脓毒症相关凝血功能紊乱的研究进展 [J]. 临床检验杂志, 2023, 41 (8): 618-623. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2023.08.13.
- [10] 方奕鹏, 张会娟, 郭皓, 等. 血管内皮标志物在脓毒症诊断和预后评估中的研究进展 [J]. 中国急救医学, 2021, 41 (12): 1091-1096. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2021.12.016.
- [11] 郑兰, 李廉钰, 张鹏慧, 等. 脓毒症血管内皮功能障碍的研究进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2024, 45 (10): 1111-1116. DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20240806-01143.
- [12] 罗茜, 张紫森, 杨傲, 等. 右美托咪定预处理周细胞增强细胞治疗对脓毒症小鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 陆军军医大学学报, 2025, 47 (2): 101-111. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202407011.
- [13] Siddiqui MR, Akhtar S, Shahid M, et al. miR-144-mediated inhibition of ROCK1 protects against LPS-induced lung endothelial hyperpermeability [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019, 61 (2): 257-265. DOI: 10.1165/ajrcmb.2018-0235OC.
- [14] 王丹丹. 血清骨形态发生蛋白 9、生长分化因子 15 在脓毒症早期识别及预后评估中的作用 [D]. 太原: 山西医科大学, 2023.
- [15] Zhu D, Lu Y, Hu B, et al. Highly-tumor-targeted PAD4 inhibitors with PBA modification inhibit tumors *in vivo* by specifically inhibiting the PAD4-H3cit-NETs pathway in neutrophils [J]. Eur J Med Chem, 2023, 258: 115619. DOI: 10.1016/j.ejmech.2023.115619.
- [16] 苏晓飞, 李霖, 戴靖榕, 等. PAD4 抑制剂 GSK484 通过抑制 H3Cit 表达减轻小鼠脓毒症肺损伤后内皮功能障碍的发生 [J]. 南方医科大学学报, 2024, 44 (12): 2396-2403. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2024.12.16.
- [17] Gao M, Yu TY, Liu D, et al. Sepsis plasma-derived exosomal miR-1-3p induces endothelial cell dysfunction by targeting SERP1 [J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135 (2): 347-365. DOI: 10.1042/CS20200573.
- [18] 王佳新, 张春阳, 肖漓, 等. 骨形态发生蛋白 9 在肺部疾病中的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (1): 68-73. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2023.01.013.
- [19] Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives [J]. Cells, 2020, 9 (4): 875. DOI: 10.3390/cells9040875.
- [20] Guo KF, Xu LY, Jin L, et al. Bone morphogenetic protein 9, and its genetic variants contribute to susceptibility of idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12 (3): 2123-2131. DOI: 10.18632/aging.102726.

- [21] Owen NE, Alexander GJ, Sen S, et al. Reduced circulating BMP10 and BMP9 and elevated endoglin are associated with disease severity, decompensation and pulmonary vascular syndromes in patients with cirrhosis [J]. EBioMedicine, 2020, 56: 102794. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102794.
- [22] 李鹏. BMP9 在肝脏代谢疾病中的作用机制研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- [23] Chen H, Zhang MM, Li JH, et al. BMP9-ID1 pathway attenuates N6-methyladenosine levels of CyclinD1 to promote cell proliferation in hepatocellular carcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25 (2): 981. DOI: 10.3390/ijms25020981.
- [24] Faiotto VB, Franci D, Enz Hubert RM, et al. Circulating levels of the angiogenesis mediators endoglin, HB-EGF, BMP-9 and FGF-2 in patients with severe sepsis and septic shock [J]. J Crit Care, 2017, 42: 162-167. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.07.034.
- [25] Li W, Long L, Yang XD, et al. Circulating BMP9 protects the pulmonary endothelium during inflammation-induced lung injury in mice [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203 (11): 1419-1430. DOI: 10.1164/rccm.202005-1761OC.
- [26] 孙媛, 李筱妍, 张丽中, 等. 脓毒症相关 ARDS 患者 BMP9 表达及其在疾病早期识别及预后预测中的作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2024, 33 (2): 186-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.02.008.
- [27] Bai HB, Lu Q, Wu CX, et al. Bone morphogenetic protein 9 is a candidate prognostic biomarker and host-directed therapy target for sepsis [J]. Sci Transl Med, 2024, 16 (732): eadi3275. DOI: 10.1126/scitranslmed.adi3275.
- [28] Medina-Jover F, Riera-Mestre A, Viñals F. Rethinking growth factors: the case of BMP9 during vessel maturation [J]. Vasc Biol, 2022, 4 (1): R1-R14. DOI: 10.1530/VB-21-0019.
- [29] 高婷, 王丽红. BMP9 对动脉性肺动脉高压肺血管内皮细胞影响的研究进展 [J]. 临床医学进展, 2024, 14 (8): 1195-1200. DOI: 10.12677/acm.2024.1482340.
- [30] Hassanisaber H, Rouleau L, Fauchoux N. Effect of BMP-9 on endothelial cells and its role in atherosclerosis [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2019, 24 (6): 994-1023. DOI: 10.2741/4764.
- [31] Ivaldo C, Passalacqua M, Furfaro AL, et al. Oxidative stress-induced MMP- and γ -secretase-dependent VE-cadherin processing is modulated by the proteasome and BMP9/10 [J]. Sci Rep, 2023, 13 (1): 597. DOI: 10.1038/s41598-022-27308-2.
- [32] Wang L, Rice M, Swist S, et al. BMP9 and BMP10 act directly on vascular smooth muscle cells for generation and maintenance of the contractile state [J]. Circulation, 2021, 143 (14): 1394-1410. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047375.
- [33] 王稳, 吕荣华. 脓毒症相关性急性肺损伤的发病机制及研究进展 [J]. 临床医学进展, 2023, 13 (5): 8657-8663. DOI: 10.12677/ACM.2023.1351210.
- [34] Lotsios NS, Keskinidou C, Dimopoulou I, et al. Effects of modulating BMP9, BMPR2, and AQP1 on BMP signaling in human pulmonary microvascular endothelial cells [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25 (15): 8043. DOI: 10.3390/ijms25158043.
- [35] Upton PD, Park J, De Souza PM, et al. Endothelial protective factors BMP9 and BMP10 inhibit CCL2 release by human vascular endothelial cells [J]. J Cell Sci, 2020, 133 (14): cs239715. DOI: 10.1242/jcs.239715.
- [36] Song TZ, Huang DM, Song DZ. The potential regulatory role of BMP9 in inflammatory responses [J]. Genes Dis, 2022, 9 (6): 1566-1578. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.08.010.
- [37] 王丹丹, 李筱妍, 张丽中. 血清骨形态发生蛋白 9 与生长分化因子 15 水平在脓毒症诊断及预后评估中的价值 [J]. 内科急危重症杂志, 2024, 30 (4): 308-312. DOI: 10.11768/nkjwzzzz 20240405.
- [38] Gaitantzi H, Karch J, Germann L, et al. BMP-9 modulates the hepatic responses to LPS [J]. Cells, 2020, 9 (3): 617. DOI: 10.3390/cells9030617.
- [39] Kingwell K. BMP9 stands up to sepsis [J]. Nat Rev Drug Discov, 2024, 23 (3): 172. DOI: 10.1038/d41573-024-00028-0.
- [40] 余汉. 线粒体分裂在右美托咪定对脓毒症血管内皮屏障保护中的作用及机制 [D]. 重庆: 陆军军医大学, 2020.
- [41] 梁伟明. 脓毒血症所致心肌损伤的发生机制与相关标志物的研究进展 [J]. 中国现代药物应用, 2023, 17 (8): 166-169. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2023.08.050.
- [42] Duan ZK, Huang ZQ, Lei W, et al. Bone Morphogenetic Protein 9 protects against myocardial infarction by improving lymphatic drainage function and triggering DECR1-mediated mitochondrial bioenergetics [J]. Circulation, 2024, 150 (21): 1684-1701. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065935.

(收稿日期: 2025-05-29)

(责任编辑: 邸美仙)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国中西医结合急救杂志》关于规范医学名词的写作要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词, 可选用最新版《医学主题词表 (MeSH)》《医学主题词注释字顺表》《中医药主题词表》中的主题词。对没有通用译名的名词术语, 于文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版本《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写) 为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中, 药名一般不得使用商品名, 确需使用商品名时应先注明其通用名称。中医名词术语按 GB/T 16751.1/3-1997《中医临床诊疗术语疾病部分/治法部分》、GB/T 16751.2-2021《中医临床诊疗术语 第2部分: 证候》和 GB/T 20348-2006《中医基础理论术语》执行; 腧穴名称与部位名词术语按 GB/T 12346-2021《经穴名称与定位》和 GB/T 13734-2008《耳穴名称与定位》执行。中药应采用正名, 药典未收录者应附注拉丁文名称。冠以外国人名体的征、病名、试验、综合征等, 人名可以用中译名, 但人名后不加“氏”(单字名除外, 例如福氏杆菌); 也可以用外文, 但人名后不加“s”。例如: Babinski 征, 可以写成巴宾斯基征, 不得写成 Babinski's 征, 也不写成巴宾斯基征。