



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.04.017
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.04.017
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(4):498-506.

· 文献综述 ·

骨膜蛋白在恶性肿瘤发生发展中的作用和机制研究进展

何红莹, 房锋, 宋天强

(天津医科大学肿瘤医院 肝胆肿瘤科 / 国家肿瘤临床医学研究中心 / 天津市“肿瘤防治”重点实验室 / 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要

骨膜蛋白 (POSTN) 是一种细胞黏着蛋白。在生理状况下, 其在骨与牙齿的形成过程起重要作用, 并可促进心脏瓣膜发育并参与多种心脏疾病的病理生理过程。近年来, POSTN 被发现高度表达于多种恶性肿瘤中, 并且通常与复发转移及较差的预后密切相关。作为一种细胞外基质蛋白, 其在肿瘤发生发展过程中的作用和机制引起了越来越多研究的关注。笔者就 POSTN 在肿瘤的研究进展进行综述。

关键词

肿瘤; 细胞黏附分子; 骨膜蛋白; 肿瘤浸润; 综述文献

中图分类号: R739.9

Role of periostin in occurrence and development of malignant tumors

HE Hongying, FANG Feng, SONG Tianqiang

(Department of Hepatobiliary Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital/National Clinical Research Center for Cancer/Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy/Tianjin Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

Abstract

Periostin (POSTN) is a cell adhesion protein. Under physiological conditions, it plays an important role in the formation of bone and teeth, can promote development of the heart valves and participate in the pathophysiological processes of various heart diseases. In recent years, POSTN has been found to be highly expressed in a variety of malignancies and is often associated with recurrence and metastasis as well as poor prognosis. As an extracellular matrix protein, its role and mechanism in the development of tumors has attracted increasingly attention in many researches. Here, the authors address the research progress of POSTN in tumors.

Key words

Neoplasms; Cell Adhesion Molecules; Periostin; Neoplasm Invasiveness; Review

CLC number: R739.9

恶性肿瘤与良性肿瘤区别在于其侵袭和转移能力。两者的生物学过程涉及多个复杂的通路,

需要许多基因参与。基因的调控机制非常精确且复杂, 相关的研究仍方兴未艾。针对浸润与转移的成因, 目前学术界普遍认同 Stephen Paget 提出的“种子与土壤”假说^[1-2], 即肿瘤转移的器官偏好是因为具有转移性肿瘤细胞 (种子) 与器官的微环境 (土壤) 之间互作而创造有利的条件。以往的研究着重研究肿瘤细胞增殖、侵袭以及转移的内在分子病理学改变, 而关于微环境改变的相关分子通路的研究较少。

基金项目: 国家科技重大专项课题基金资助项目 (2018ZX10302205)。

收稿日期: 2018-12-28; **修订日期:** 2019-03-19。

作者简介: 何红莹, 天津医科大学肿瘤医院硕士研究生, 主要从事肝胆肿瘤方面的研究。

通信作者: 宋天强, Email: tjchi@hotmail.com

肿瘤微环境被认为是癌症发生和进展的主要因素之一。它包括非肿瘤细胞如成纤维细胞、内皮细胞或浸润白细胞以及各种各样的细胞外基质蛋白和可溶性因子等。微环境中各因子相互作用及其与肿瘤细胞的互作非常复杂且仅有少部分机制明确。目前认为,肿瘤细胞可改变微环境以及宿主组织的特性,反之亦然。在肿瘤细胞与微环境组成成分之间的“对话”中,胞外基质有着不可或缺的地位。它由结构蛋白和功能多样的非结构蛋白组成。基质蛋白是异质性很高的一类非结构蛋白,它们可以通过细胞特异的膜表面受体结合到其他胞外基质蛋白、生长因子以及细胞因子^[3]。基质蛋白可调节细胞增殖和分化,维持正常组织的稳态^[4]。它们通常在大部分成年人组织中低表达,但在炎症反应、组织修复、伤口愈合以及肿瘤恶性转化过程中高表达。这些蛋白包括骨调素、血小板反应蛋白、CCN家族成员(Cyr61, CCN2和CCN3)、朊黏素、SPARC、腓骨蛋白以及骨膜蛋白(periostrin, POSTN)等^[5]。

本文主要围绕POSTN在癌症进展的标志事件中的功能进行总结。文章首先介绍POSTN的特性、结构和功能,再分癌种详细阐述POSTN在各种癌组织中的结合位点、功能以及与预后的关系,并探讨其在癌症进展标志事件中的功能与作用。最后,结合最新研究进展,探讨POSTN在癌症患者的耐药和免疫过程中发挥的作用以及其作为诊断和预后生物标志物的价值。

1 POSTN 基因

1.1 POSTN 的一般特征

POSTN由Takeshita等^[6]于1993年从小鼠的成骨细胞株MC3T3中被分离出来。鼠类POSTN定位于3号染色体,共含有811个氨基酸,大约30 kb,分子量约为90.2 kDa。人POSTN基因定位于13号染色体,大约36 kb,共包含23个外显子并且,一共有836个氨基酸,分子量约为93 kDa。同源性分析显示,POSTN具有高度的保守性,人和鼠POSTN的同源氨基酸可达89.2%。

1.2 POSTN 的结构特征

从结构上来说,POSTN蛋白由811个氨基酸构成,包括1个典型的缺乏跨膜结构域的氨基

端,1个半胱氨酸富集区连接的典型的信号序列,4个同源结构域以及羧基末端的亲水结构域。其氨基端有一个典型的信号序列,提示POSTN可能是一个分泌性蛋白。4个同源结构域与昆虫蛋白fasciellin I具有高度同源性,后者被发现在果蝇中起黏附分子作用,而POSTN被发现通过与整合素($\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$, $\alpha 6 \beta 4$)的相互作用介导上皮间质转细胞之间的黏着作化来维持用^[7]。由于人源POSTN在羧基末端的亲水结构域出现了多种形式的选择性剪切,这使得人源POSTN出现了多种亚型。这些亚型存在于不同的组织中,并且表达在胚胎发育和骨质生长的各个过程中^[8-11]。

1.3 POSTN 的功能特征

功能上,POSTN蛋白是细胞外基质的组成成分,在大部分胎儿组织中显著表达,在胚胎发育过程中起重要作用。在成体中,POSTN蛋白在多种组织中具有表达,并特异表达于正常骨膜及牙周组织,对骨骼牙齿的发育和结构的维持起关键作用^[11-12]。当敲除POSTN基因表达以后,小鼠会出现类似侏儒、门齿缺失等牙周疾病的症状^[13]。

2 POSTN 在恶性肿瘤中的表达

2.1 POSTN 与非小细胞肺癌

在正常肺组织中,POSTN仅弱表达于部分支气管基底膜上,但在肺细胞和肺泡巨噬细胞上没有表达。在肺癌组织中,POSTN表达于间叶组织,而不在肿瘤细胞中表达^[14]。Sasaki等^[15]研究分析102例非小细胞肺癌(NSCLC)患者的临床病理资料,通过RNA原位杂交技术发现,POSTN高表达于非小细胞肺癌的肿瘤间质部分中,但在肿瘤组织中表达很低。这说明其很有可能促进了肿瘤组织的浸润。通过RT-PCR方法,检测到在这102例患者的肺癌标本中有50例(49.0%)有POSTN的转录表达,并且其预后要明显差于无POSTN表达者($P=0.0338$)。他们还通过检测NSCLC患者的血清POSTN浓度,发现NSCLC患者与对照组的血清POSTN浓度无明显差异,但是NSCLC患者的血清POSTN浓度在术后4周明显降低,并且血清POSTN浓度较高(>962 ng/mL)者的预后更差($P=0.0406$)。Hong等^[14]通过Western blot检测了肿瘤组织、正常组织和癌旁组织中的POSTN

蛋白的表达,结果显示POSTN在肿瘤组织中的表达明显高于癌旁组织($P=0.000$)和正常组织($P=0.017$),但正常组织和癌旁组织之间的表达没有明显差异($P=0.978$)。免疫组化证实POSTN高表达于NSCLC的间充质部分,而不在肿瘤细胞中表达。生存分析结果显示,POSTN高表达者的3年生存率为45.4%,明显低于POSTN低表达者的81.5%($P=0.036$),并且多因素分析显示POSTN高表达是影响预后的独立危险因素($P=0.011$)。另一项研究^[16]通过免疫组化检测了93例NSCLC标本,发现POSTN在肿瘤细胞与成纤维细胞共同聚集的区域呈高表达状态。生存分析显示POSTN高表达患者的预后有更差的趋势($HR=1.80$, 95% $CI=0.99\sim 3.27$, $P=0.050$),其1年和2年生存率分别为74%和63%,相比之下,POSTN低表达者的1年和2年生存率则为85%和72%。最新一项日本学者^[17]研究纳入了184例NSCLC,包括134例腺癌,39例鳞癌以及11例其他病理类型。POSTN高表达组的5年肿瘤特异生存率为77.6%,明显低于POSTN低表达组的94.4%($P=0.00134$),进一步的多因素分析证明POSTN高表达是影响NSCLC患者预后的独立危险因素($HR=3.65$, 95% $CI=1.04\sim 12.84$, $P=0.0439$)。

2.2 POSTN 与结肠癌

Ben等^[18]利用ELISA在术前分别检测了67例结直肠癌患者和120例结肠息肉及腺瘤等对照组患者血液中的POSTN浓度,结果显示结直肠癌患者的血清POSTN浓度明显高于后者,并且较高的POSTN浓度与远处转移、较差的分期及预后密切相关。而在术后,结肠癌患者血液中的POSTN浓度明显降低,这表明术前血清中增高的POSTN来自肿瘤组织。他们还通过RT-PCR发现结肠癌组织中POSTN的表达要明显高于正常组织,但是在SW480, HT-29, LS174T和SW620等4个结肠癌细胞系中均未检测出POSTN mRNA。因此,他们认为POSTN可能由肿瘤周围的间质细胞分泌,而不是由结肠癌细胞直接分泌。

Xiao等^[19]利用奥沙利铂和氟尿嘧啶处理了HT-29和SW480两种结肠癌细胞系,随后通过RT-PCR和Western blot检测了两种细胞系中POSTN的表达,POSTN在mRNA和蛋白水平的表达均明显增高。在对POSTN进行沉默以后,化疗药物导致

的结肠癌细胞凋亡明显增加。在随后的机制研究中,发现降表达POSTN后能够明显抑制survivin的表达,而后者作为凋亡抑制蛋白具有明显的抗细胞凋亡作用。此外,POSTN的过表达促进了survivin的表达以及Akt的磷酸化,而这个过程可以被PI3K的特异性抑制剂LY294002阻断。因此,该研究认为POSTN通过PI3K/Akt/survivin通路诱导了结肠癌细胞发生化疗耐药。

近期,一项纳入了1 135例结肠癌病例的韩国研究^[20]通过免疫组化发现,结肠癌肿瘤基质中的高表达POSTN与肿瘤位于近端结肠、肿瘤呈浸润性生长模式、较差的TNM分期、肿瘤出芽及坏死等因素密切相关,并且高表达POSTN的患者更容易出现CpG岛甲基化表型阳性和BRAF突变。多因素分析显示,肿瘤基质POSTN高表达是影响结肠癌患者肿瘤特异性生存期和无病生存期的独立危险因素。

2.3 POSTN 与肝癌

Jang等^[21]运用免疫组化检测了149例经手术治疗的肝细胞肝癌(HCC)患者的组织标本,并分析了POSTN与相关临床病理因素的关系。免疫组化结果显示POSTN主要定位于HCC细胞的胞浆中,其表达程度与多发肿瘤、微血管浸润以及较差的病理分期有关,而生存分析结果显示POSTN高表达患者的预后更差,其5年生存率明显短于低表达者(56.2% vs. 77.5%, $P=0.002$),并指出利用POSTN联合微血管侵犯可以作为预测HCC预后的重要参考指标。

Chen等^[22]研究证明POSTN和硫酸酯酶2(sulfatase 2, SULF2)共同表达于HCC细胞中,并且与较差的预后密切相关。他们通过筛选和实验发现POSTN在SULF2诱导的HCC血管生成中扮演了重要的效应作用。通过沉默HCC细胞POSTN的表达能够显著抑制SULF2诱导的肿瘤血管生成以及肿瘤生长。POSTN在HCC肿瘤组织中的表达明显高于癌旁正常组织,而相比于低表达者,POSTN高表达HCC患者的预后更差($P=0.01$)。此外在机制研究中,他们还证明SULF2是通过TGF β 1-SMAD通路来促进POSTN的表达。

Liu等^[23]首先发现在乏氧环境下,HCC细胞系SMMC7721和Hep3B的POSTN mRNA水平比正常时分别增加了2.4倍和3.7倍,该结果同样在蛋白

水平得到了验证。而在沉默缺氧诱导因子HIF-1 α 之后能明显抑制缺氧环境下HCC细胞POSTN的表达。随后他们的试验证明,在缺氧环境下三氧化二砷的半抑制浓度要明显高于正常环境。而在利用POSTN的shRNA对SMMC7721和Hep3B两种HCC细胞进行处理后,三氧化二砷的半抑制浓度分别下降了42%和53%,并且下调POSTN的表达促进了三氧化二砷诱导的HCC细胞凋亡。这表明POSTN能够提高HCC细胞在缺氧环境下对三氧化二砷的耐受能力。

2.4 POSTN与乳腺癌

Puglisi等^[24]利用免疫组化检测乳腺癌患者的肿瘤组织切片,结果发现POSTN主要定位于肿瘤间质和肿瘤细胞胞质中,其中细胞质的表达率达到了57%(108/189),而在正常乳腺组织中未发现POSTN的表达。进一步的分析显示肿瘤细胞胞质中POSTN的表达与肿瘤大小、孕激素受体以及VEGF的表达密切相关,提示POSTN可能参与了乳腺癌细胞的增殖和血管生成。该研究还发现POSTN不仅定位于肿瘤间质和肿瘤细胞胞质,还有12%的病例出现了POSTN的细胞核表达,并且在两种乳腺癌细胞系中均发现了核表达POSTN。一般认为POSTN是一种分泌型蛋白,主要表达于胞浆和间质当中,但该研究结果提示POSTN有可能在胞核内参与了转录水平的调控。

Nuzzo等^[25]研究显示POSTN在乳腺癌肿瘤细胞中的表达显著低于基质细胞。在这项中位随访时间18.7年的研究中,不论是乳腺癌肿瘤细胞还是肿瘤基质细胞中POSTN的表达都与乳腺癌全因死亡率和癌症特异性死亡率无关。但在随后的亚组分析中作者根据这两种细胞成分的POSTN进行分组分析,结果显示肿瘤细胞和基质细胞均高表达POSTN的患者的预后最差。

Li等^[26]的研究纳入了259例早期乳腺癌患者,所有患者均行保乳手术及术后放疗。他们通过免疫组化检测POSTN的表达,发现POSTN在乳腺癌中的表达率为35%(97/259),并且乳腺癌的表达与组织学分级、淋巴结状态、分子亚型、ER及PR状态还有Ki-67的表达密切相关。多因素分析的结果显示POSTN是影响预后的独立危险因素。更为重要的是发现POSTN的表达增加了早期乳腺癌患者术后5年内的局部复发风险(95.8% vs. 89.0%,

$P=0.017$)和远处转移风险(92.3% vs. 79.1%, $P=0.001$)。

2.5 POSTN与其他肿瘤

Ryner等^[27]发现POSTN在化疗耐药及化疗后复发的卵巢癌标本中的表达明显高于化疗敏感的卵巢癌患者标本,并通过体内试验证明POSTN促进了卵巢癌对铂类药物的化疗耐药。POSTN高表达组卵巢癌患者的中位PFS仅12个月,明显短于低表达组的27个月($P=0.0001$)。在胆管细胞型肝癌(CCA)中,一项纳入了68例CCA患者的研究^[28]通过ELISA证明CCA患者的血清POSTN水平明显高于由健康志愿者、肝脏良性病以及乳腺癌患者组成的对照组,并且血清POSTN水平还被证明是影响预后的独立危险因素,表明POSTN可以作为CCA患者的预后指标。在胃癌组织中POSTN的水平要明显高于胃溃疡组织,并且有随着胃癌分期的增高而增多的趋势^[29]。在食管癌中,POSTN高表达也被发现与较差的预后密切相关^[30]。

尽管POSTN在大多数恶性肿瘤中均高表达,但也有例外, Kim等^[31]发现POSTN高表达于正常膀胱基质中,但在大部分膀胱癌组织中的表达较低。更值得注意的是,POSTN还被发现与膀胱肿瘤分级呈负相关,G1、G2和G3期膀胱癌的POSTN表达率分别为81.8%(9/11)、40.0%(4/10)和33.3%(4/12)($P<0.05$)。由此说明,不同条件可影响POSTN在肿瘤发生发展中的不同功能。

3 POSTN在癌症进展标志性事件中的作用

3.1 POSTN与肿瘤侵袭转移

POSTN作为一种细胞外基质蛋白,不仅可以增强细胞间的黏附作用,还能促进多种肿瘤细胞的侵袭转移能力。肿瘤细胞在发生发展的过程中获得了很多重要的生物学特征,例如可以逃逸细胞凋亡及接触抑制现象丧失,获得无限增殖能力;细胞间黏附能力降低,更易于浸润组织,诱导血管生成,逃避免疫监控,获得侵袭转移潜能。研究发现POSTN在肿瘤细胞获得上述相关特性的过程中发挥着重要的作用。POSTN被证明促进了肿瘤的转移。Malanchi等^[32]发现肿瘤细胞能够在转移器官中诱导POSTN的表达,这是形成转移瘤的关键。不表达POSTN小鼠的肺转移瘤的

个数要明显少于对照组的野生型小鼠，这也证明POSTN是肿瘤转移过程中的一个主要因素。Bao等^[33]发现在结肠癌转移灶中，POSTN的表达明显高于原发灶，通过对原本低表达POSTN的弱转移性CX-1NS结肠癌细胞系进行转染，使其过表达POSTN，随后的裸鼠成瘤试验证明过表达组的肝脏转移瘤成瘤能力明显强于对照组，表明过表达POSTN提高了结肠癌细胞的转移能力。

在恶性肿瘤的发生发展过程中，免疫系统的调控是至关重要的。在恶性胶质瘤中，胶质瘤干细胞分泌POSTN来吸引肿瘤相关巨噬细胞。Zhou等^[34]发现在破坏POSTN在胶质瘤干细胞中的表达后能够抑制其吸引肿瘤相关巨噬细胞并阻碍肿瘤的增长。所以，POSTN能够调节肿瘤相关巨噬细胞与胶质瘤干细胞之间的相互作用，并可能促进了恶性胶质瘤的增长。在头颈部肿瘤中，研究发现TGF- β 3能够诱导肿瘤相关成纤维细胞产生POSTN来促进肿瘤的侵袭转移^[35]。

还有研究^[36]表明POSTN在黑色素瘤转移瘤中的表达量明显高于原发灶（ $P=0.03$ ）。而在乳腺癌骨转移患者的血清中也检测出POSTN的表达明显上升^[37]。Lambert等^[38]发现POSTN在高侵袭性的基底细胞样型乳腺癌细胞中呈高表达，并对其维持乳腺癌干细胞干性起重要作用。

3.2 POSTN与肿瘤细胞上皮间质转化（EMT）

EMT首先在胚胎发育过程中被发现，随后被证明参与了肿瘤的发生发展过程。EMT使上皮细胞之间的细胞黏附力逐渐下降，并逐渐获得间质细胞的特性，从而容易发生迁移和转移，这个过程在上皮来源恶性肿瘤中具有非常重要的意义。EMT受多种转录调节因子的调控，多种细胞外基质蛋白和细胞间黏附蛋白参与其中^[39-41]。POSTN被发现通过调控EMT参与了肿瘤细胞的侵袭和转移。

上皮-钙黏蛋白（E-cad）的丢失以及表达波形蛋白（vimentin）是上皮细胞向间质细胞转变的标志，这是肿瘤细胞获得恶性潜能的一个重要步骤^[42]。Lv等^[43]发现POSTN参与了食管鳞状细胞癌的EMT。该研究纳入了58例接受根治性手术的食管鳞癌患者，利用免疫组化检测POSTN、E-cad和vimentin的表达水平。结果显示鳞癌组织中E-cad的阳性率显著低于癌旁组织，而vimentin在鳞癌组织中的阳性表达率则明显高于癌旁组织，与

vimentin类似，POSTN在鳞癌细胞中表达率更高（ $P=0.001$ ）。Spearman相关性分析显示POSTN的表达与vimentin呈正相关（ $r=0.130$ ， $P<0.001$ ），与E-cad呈负相关（ $r=-0.339$ ， $P<0.001$ ）。研究还证明POSTN的表达与TNM分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移和血管侵犯，并且是食管鳞癌患者较差OS（ $P=0.022$ ）和DFS（ $P=0.019$ ）的独立危险因素。因此认为POSTN在食管鳞状细胞癌中表达上调并参与其EMT过程，促进肿瘤细胞的侵袭转移，并最终影响预后。

Hu等^[44]利用慢病毒载体转染成功使PC3和DU145前列腺癌细胞系过表达POSTN，通过MTT、Transwell及划痕试验证明POSTN的过表达促进了PC3和DU145前列腺癌细胞系的增殖、侵袭和迁移能力。Western blot检测转染组和对照组细胞EMT相关标志物，结果显示转染组的N-cadherin和纤连蛋白水平明显高于对照组，且E-cadherin的表达明显弱于对照组，提示过表达POSTN促进了前列腺癌细胞的EMT。他们在机制研究中还进一步发现，POSTN通过STAT3/Twist1通路调控TGF- β 诱导的前列腺癌细胞EMT。

另一项研究^[45]发现，在胆管细胞型肝癌（intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC）中POSTN的表达也被发现明显高于癌旁组织，并与间质细胞相关标志物N-cadherin、vimentin和纤连蛋白的表达相关。该研究还比较了未分化ICC细胞系HuH28和中分化ICC细胞系HuCCT-1中POSTN的表达，结果显示前者的表达显著高于后者。此外，他们还发现HuH28细胞培养基中的POSTN水平也明显高于HuCCT-1。在利用小干扰RNA对HuH28细胞进行POSTN的降表达以后，其间质细胞样表型显著减少，伴随的是上皮细胞样表型的显著增高，提示出现了与EMT逆向的间质-上皮转化。同时，沉默POSTN基因后，HuH28细胞的增殖、迁移和侵袭能力均明显下降，而对吉西他滨的化疗敏感性则显著增高。在胃癌、口腔鳞状细胞癌和乳腺癌的研究中也发现了POSTN参与了肿瘤细胞的EMT^[46-48]。

3.3 POSTN与肿瘤血管生成

POSTN被证明可以促进恶性肿瘤的血管生成。Shao等^[49]利用裸鼠体内成瘤试验发现，过表达POSTN的乳腺癌细胞的细胞增殖能力显著增

强,并通过免疫组化比较对照组和过表达POSTN组的肿瘤血管密度,结果显示后者的血管密度明显增高。随后通过多项细胞实验反复验证,证明POSTN能够通过上调VEGF受体Flk-1/KDR的表达,来增强VEGF在乳腺肿瘤生成过程中的促血管生成作用。在结肠癌的研究中同样发现,过表达POSTN的结肠癌细胞在小鼠肝脏形成转移瘤的血管密度明显高于对照组,提示POSTN在结肠癌肝转移瘤的形成过程中促进了血管生成^[33]。

另一项研究发现在骨肉瘤中,POSTN的高表达与肿瘤血管生成及较差的预后有关。该研究利用免疫组化分别检测骨肉瘤和骨软骨瘤中POSTN的表达,结果显示骨肉瘤中POSTN的阳性表达率要显著高于骨软骨瘤(80.9% vs. 14.7%, $P < 0.05$),其表达与骨肉瘤组织分型、Enneking分期和肿瘤大小有关。进一步分析了POSTN与肿瘤血管生成的关系,POSTN的表达与VEGF呈正相关,并且POSTN高表达者的微血管密度要明显高于正常骨组织。多因素分析证实POSTN高表达是影响骨肉瘤患者预后的独立危险因素^[50]。

3.4 POSTN 与免疫逃逸

免疫系统的调节也是癌症进展的一个关键因素,POSTN在肿瘤的免疫逃逸过程也起到促进作用。Zhou等^[51]在神经胶质瘤干细胞干扰POSTN表达,诱导了肿瘤相关巨噬细胞富集于肿瘤周围,抑制肿瘤生长。在乳腺癌转移的早期,POSTN可促进髓样抑制细胞在肺部的积累^[52]。POSTN的缺失可减少骨髓中嗜中性和单核细胞群的含量,并抑制髓样抑制细胞在转移灶位的积累。同时,POSTN缺陷的髓样抑制细胞中ERK、Akt和STAT3的激活较弱,且POSTN缺陷会使髓样抑制细胞的免疫抑制功能降低,从而影响肿瘤进展。另外,研究还发现POSTN的促转移功能仅限于ER阴性的乳腺癌患者。免疫逃逸机制多样,而POSTN的这些机制中的功能直到最近几年才开始被研究。因而,研究POSTN在免疫逃逸机制中的作用将具有一定的创新性。

4 POSTN 与耐药

一些实体瘤的耐药也与POSTN有关。Liu等^[53]揭示了POSTN在胰腺癌对吉西他滨的耐药形成过

程起到重要作用。该研究发现在体内和体外的胰腺癌细胞中沉默POSTN基因会导致胰腺癌对吉西他滨敏感,说明POSTN可作为胰腺癌抗耐药疗法的靶点。除此之外,POSTN也在非小细胞肺癌、卵巢癌、以及胶质瘤的化疗耐药机制扮演重要角色。Ryner等^[54]发现POSTN水平与卵巢癌对顺铂耐药相关。基质中POSTN水平高的患者表现出对顺铂耐药,而低POSTN水平的患者则未出现耐药。在体外用POSTN处理A2780卵巢癌细胞可诱导顺铂耐性,同时激活Akt通路。同时添加Akt抑制剂后,可逆转这些变化。POSTN与卵巢癌顺铂耐药的相关性也在一项大队列中得到验证。该研究中绘制了化疗抗性的患者的卵巢癌细胞的表达谱,其中POSTN在耐药患者的组织中显著高表达,且重组POSTN可增加卵巢癌细胞对卡铂和紫杉醇的耐药^[54]。在SGC-7901细胞中过表达POSTN使这些细胞对顺铂和氟二氧嘧啶耐药,凋亡率降低。这些过表达POSTN的细胞中Bax和p53显著降低,且Bcl-2蛋白含量升高,Akt的磷酸化水平也较高^[55]。恢复p53的表达量或使用Akt抑制剂可逆转耐药性。

除化疗药物外,抗血管生成药物的耐药性也与POSTN相关。血管重新生成是肿瘤在VEGF-A阻断疗法中产生耐药后最显著的表现之一。Ioanna等^[56]揭示了胰腺神经内分泌肿瘤在产生耐药后的血管重生依赖于POSTN。在小鼠中敲除POSTN成纤维生长因子2(FGF2)的上调受阻。FGF2的上调是胰腺神经内分泌肿瘤逃逸抗血管生成疗法的机制之一。高表达POSTN与M2样巨噬细胞的标志物水平相关,而用抗集落刺激因子1受体抗体处理可降低巨噬细胞水平,从而抑制胰腺神经内分泌肿瘤在VEGFA阻断疗法过程中产生的耐药性。

5 总 结

近年来的相关研究表明POSTN除了在特定的生理组织和生理过程中发挥作用外,其在恶性肿瘤的发生发展中也起到了非常关键的作用。POSTN可以调控肿瘤细胞的增殖并影响其侵袭转移,促进EMT及肿瘤血管生成。这些研究为研发诊断、预后评估以及治疗的靶点提供新思路。先前的研究揭示了POSTN主要由癌细胞周围的间叶细胞生成及分泌的。该过程涉及细胞表面受体之

间的互作, 包括整合素^[57], 触发了相关信号转导通路, 为肿瘤细胞的生存和生长创造适宜的微环境。在癌症免疫逃逸过程, POSTN可促进髓样抑制细胞在肺部的积累及其免疫抑制功能; 在耐药机制上, POSTN作用于Akt以及p53信号通路, 对化疗药以及抗血管生成药的耐药性均有促进作用。

目前, 研究POSTN在肿瘤的进展中的作用依然需要解决几个问题: (1) 研究POSTN在肿瘤细胞生存、浸润、血管生成以及转移过程中的机制; (2) 识别调节POSTN表达的因子, 这些因子是否癌种特异性? (3) 识别与POSTN互作并共同参与促进癌细胞生存、浸润和血管生成以及强化癌细胞对低氧和化学物质的耐受度等生物学过程的蛋白; (4) 识别POSTN在不同肿瘤中作用差异的因素; (5) 确定不同癌细胞是否单独表达或分泌POSTN。POSTN作为细胞外基质蛋白可以帮助我们进行恶性肿瘤的诊断以及判断病情和预后, 并且有可能作为新的治疗靶点。深入探索POSTN的肿瘤发生、进展、免疫逃逸以及耐药机制的作用的研究将会层出不穷, 为恶性肿瘤的诊断、治疗以及预后评估提供新思路。

参考文献

- [1] Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited--the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(11):2527-2535. doi: 10.1002/ijc.26031.
- [2] Ribatti D, Mangialardi G, Vacca A. Stephen Paget and the 'seed and soil' theory of metastatic dissemination[J]. *Clin Exp Med*, 2006, 6(4):145-149. doi: 10.1007/s10238-006-0117-4.
- [3] Bornstein P, Sage EH. Matricellular proteins: extracellular modulators of cell function[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2002, 14(5):608-616.
- [4] González-González L, Alonso J. Periostin: A Matricellular Protein With Multiple Functions in Cancer Development and Progression[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:225. doi: 10.3389/fonc.2018.00225.
- [5] Murphy-Ullrich JE, Sage EH. Revisiting the matricellular concept[J]. *Matrix Biol*, 2014, 37:1-14. doi: 10.1016/j.matbio.2014.07.005.
- [6] 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[J]. *Biochem J*, 1993, 294 (Pt 1):271-278.
- [7] Hoersch S, Andrade-Navarro MA. Periostin shows increased evolutionary plasticity in its alternatively spliced region[J]. *BMC Evol Biol*, 2010, 10:30. doi: 10.1186/1471-2148-10-30.
- [8] Litvin J, Selim AH, Montgomery MO, et al. Expression and function of periostin-isoforms in bone[J]. *J Cell Biochem*, 2004, 92(5):1044-1061. doi: 10.1002/jcb.20115.
- [9] Gillan L, Matei D, Fishman DA, et al. Periostin secreted by epithelial ovarian carcinoma is a ligand for alpha(V)beta(3) and alpha(V)beta(5) integrins and promotes cell motility[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(18):5358-5364.
- [10] Sugiura T, Takamatsu H, Kudo A, et al. Expression and characterization of murine osteoblast-specific factor 2 (OSF-2) in a baculovirus expression system[J]. *Protein Expr Purif*, 1995, 6(3):305-311. doi: 10.1006/prep.1995.1040.
- [11] Bonnet N, Garnero P, Ferrari S. Periostin action in bone[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 432:75-82. doi: 10.1016/j.mce.2015.12.014.
- [12] 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]. *J Bone Miner Res*, 1999, 14(7):1239-1249. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.7.1239
- [13] Rios H, Koushik SV, Wang H, et al. periostin null mice exhibit dwarfism, incisor enamel defects, and an early-onset periodontal disease-like phenotype[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(24):11131-11144. doi: 10.1128/MCB.25.24.11131-11144.2005.
- [14] Hong LZ, Wei XW, Chen JF, et al. Overexpression of periostin predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(6):1595-1603. doi: 10.3892/ol.2013.1590.
- [15] Sasaki H, Lo KM, Chen LB, et al. Expression of Periostin, homologous with an insect cell adhesion molecule, as a prognostic marker in non-small cell lung cancers[J]. *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92(8):869-873.
- [16] Nitsche U, Stangel D, Pan Z, et al. Periostin and tumor-stroma interactions in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5):3804-3810. doi: 10.3892/ol.2016.5132.
- [17] Murakami D, Takamori S, Kawahara A, et al. Periostin Expression in Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Significance[J]. *Kurume Med J*, 2018, 64(1/2):13-20. doi: 10.2739/kurumemedj.MS640012.
- [18] Ben QW, Zhao Z, Ge SF, et al. Circulating levels of periostin may help identify patients with more aggressive colorectal cancer[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(3):821-828.
- [19] Xiao ZM, Wang XY, Wang AM. Periostin induces chemoresistance in colon cancer cells through activation of the PI3K/Akt/survivin pathway[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2015, 62(3):401-406. doi: 10.1002/bab.1193.
- [20] Oh HJ, Bae JM, Wen XY, et al. Overexpression of POSTN in

- Tumor Stroma Is a Poor Prognostic Indicator of Colorectal Cancer[J]. *J Pathol Transl Med*, 2017, 51(3):306–313. doi: 10.4132/jptm.2017.01.19.
- [21] Jang SY, Park SY, Lee HW, et al. The Combination of Periostin Overexpression and Microvascular Invasion Is Related to a Poor Prognosis for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Gut Liver*, 2016, 10(6):948–954. doi: 10.5009/gnl15481.
- [22] Chen G, Nakamura I, Dhanasekaran R, et al. Transcriptional Induction of Periostin by a Sulfatase 2-TGF β 1-SMAD Signaling Axis Mediates Tumor Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(3):632–645. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2556.
- [23] Liu Y, Gao F, Song W. Periostin contributes to arsenic trioxide resistance in hepatocellular carcinoma cells under hypoxia[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88:342–348. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.052.
- [24] Puglisi F, Puppini C, Pegolo E, et al. Expression of periostin in human breast cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61(4):494–498. doi: 10.1136/jcp.2007.052506.
- [25] Nuzzo PV, Rubagotti A, Zinoli L, et al. The prognostic value of stromal and epithelial periostin expression in human breast cancer: correlation with clinical pathological features and mortality outcome[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16:95. doi: 10.1186/s12885-016-2139-y.
- [26] Li C, Xu J, Wang Q, et al. Prognostic value of periostin in early-stage breast cancer treated with conserving surgery and radiotherapy[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5):8072–8078. doi: 10.3892/ol.2018.8310.
- [27] Ryner L, Guan Y, Firestein R, et al. Upregulation of Periostin and Reactive Stroma Is Associated with Primary Chemoresistance and Predicts Clinical Outcomes in Epithelial Ovarian Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(13):2941–2951. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3111.
- [28] Thuwajit C, Thuwajit P, Jamjantra P, et al. Clustering of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma based on serum periostin may be predictive of prognosis[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1):623–634. doi: 10.3892/ol.2017.6250.
- [29] Li JS, Sun GW, Wei XY, et al. Expression of periostin and its clinicopathological relevance in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(39):5261–5266.
- [30] Wang W, Sun QK, He YF, et al. Overexpression of periostin is significantly correlated to the tumor angiogenesis and poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(2):593–601.
- [31] Kim CJ, Yoshioka N, Tambe Y, et al. Periostin is down-regulated in high grade human bladder cancers and suppresses in vitro cell invasiveness and in vivo metastasis of cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2005, 117(1):51–58. doi: 10.1002/ijc.21120.
- [32] Malanchi I, Santamaria-Martínez A, Susanto E, et al. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization[J]. *Nature*, 2011, 481(7379):85–89. doi: 10.1038/nature10694.
- [33] Bao S, Ouyang G, Bai X, et al. Periostin potently promotes metastatic growth of colon cancer by augmenting cell survival via the Akt/PKB pathway[J]. *Cancer Cell*, 2004, 5(4):329–339.
- [34] Zhou W, Ke SQ, Huang Z, et al. Periostin secreted by glioblastoma stem cells recruits M2 tumour-associated macrophages and promotes malignant growth[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(2):170–182. doi: 10.1038/ncb3090.
- [35] Qin X, Yan M, Zhang J, et al. TGF β 3-mediated induction of Periostin facilitates head and neck cancer growth and is associated with metastasis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:20587. doi: 10.1038/srep20587.
- [36] 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[J]. *Mol Cancer*, 2007, 6:80. doi: 10.1186/1476-4598-6-80.
- [37] Sasaki H, Yu CY, Dai M, et al. Elevated serum periostin levels in patients with bone metastases from breast but not lung cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 77(3):245–252.
- [38] Lambert AW, Wong CK, Ozturk S, et al. Tumor Cell-Derived Periostin Regulates Cytokines That Maintain Breast Cancer Stem Cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14(1):103–113. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-15-0079.
- [39] Brabletz T, Kalluri R, Nieto MA, et al. EMT in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(2):128–134. doi: 10.1038/nrc.2017.118.
- [40] Kim DH, Xing T, Yang Z, et al. Epithelial Mesenchymal Transition in Embryonic Development, Tissue Repair and Cancer: A Comprehensive Overview[J]. *J Clin Med*, 2017, 7(1). pii: E1. doi: 10.3390/jcm7010001.
- [41] Wang L, Yang F, Jia LT, et al. Missing Links in Epithelial-Mesenchymal Transition: Long Non-Coding RNAs Enter the Arena[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(4):1665–1680. doi: 10.1159/000485766.
- [42] Marcucci F, Stassi G, De Maria R. Epithelial-mesenchymal transition: a new target in anticancer drug discovery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(5):311–325. doi: 10.1038/nrd.2015.13.
- [43] Lv YJ, Wang W, Ji CS, et al. Association between periostin and epithelial-mesenchymal transition in esophageal squamous cell carcinoma and its clinical significance[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1):376–382. doi: 10.3892/ol.2017.6124.

- [44] Hu Q, Tong S, Zhao X, et al. Periostin Mediates TGF- β -Induced Epithelial Mesenchymal Transition in Prostate Cancer Cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2015,36(2):799–809. doi: 10.1159/000430139.
- [45] Mino M, Kanno K, Okimoto K, et al. Periostin promotes malignant potential by induction of epithelial-mesenchymal transition in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Hepatol Commun, 2017, 1(10):1099–1109. doi: 10.1002/hep4.1114.
- [46] Moniuszko T, Wincewicz A, Koda M, et al. Role of periostin in esophageal, gastric and colon cancer[J]. Oncol Lett, 2016, 12(2):783–787. doi: 10.3892/ol.2016.4692.
- [47] 张杨安, 关为群, 李群, 等. 口腔鳞状细胞癌组织中Periostin的表达及其在上皮间质转化中的作用[J]. 口腔医学研究, 2017, 33(3):262–265. doi: 10.13701/j.cnki.kqxyj.2017.03.007.
- Zhang YA, Guan WQ, Li Q, et al. Expression of Periostin in Oral Squamous Cell Carcinoma and Its Role in Epithelial-mesenchymal Transition[J]. Journal of Oral Science Research, 2017, 33(3):262–265. doi: 10.13701/j.cnki.kqxyj.2017.03.007.
- [48] 王晓伟. Periostin蛋白促进人乳腺上皮细胞和乳腺癌细胞获得多能干细胞特性[D]. 厦门: 厦门大学, 2013:1–59.
- Wang XW. Periostin protein promotes the mammary epithelial cells and breast cancer cells obtaining the characteristics of pluripotent stem cells[D]. Xiamen: Xiamen university, 2013:1–59.
- [49] Shao R, Bao S, Bai X, et al. Acquired expression of periostin by human breast cancers promotes tumor angiogenesis through up-regulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 expression[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(9):3992–4003.
- [50] Hu F, Shang XF, Wang W, et al. High-level expression of periostin is significantly correlated with tumour angiogenesis and poor prognosis in osteosarcoma[J]. Int J Exp Pathol, 2016,97(1):86–92. doi: 10.1111/iep.12171.
- [51] Zhou W, Ke SQ, Huang Z, et al. Periostin secreted by glioblastoma stem cells recruits M2 tumour-associated macrophages and promotes malignant growth[J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(2):170–182. doi: 10.1038/ncb3090.
- [52] Wang Z, Xiong S, Mao Y, et al. Periostin promotes immunosuppressive premetastatic niche formation to facilitate breast tumour metastasis[J]. J Pathol, 2016, 239(4):484–495. doi: 10.1002/path.4747.
- [53] Liu Y, Li F, Gao F, et al. Periostin promotes the chemotherapy resistance to gemcitabine in pancreatic cancer[J]. Tumour Biol, 2016, 37(11):15283–15291. doi: 10.1007/s13277-016-5321-6.
- [54] Ryner L, Guan Y, Firestein R, et al. Upregulation of Periostin and Reactive Stroma Is Associated with Primary Chemoresistance and Predicts Clinical Outcomes in Epithelial Ovarian Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(13):2941–2951. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3111.
- [55] Li B, Wang L, Chi B. Upregulation of periostin prevents P53-mediated apoptosis in SGC-7901 gastric cancer cells[J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(2):1677–1683. doi: 10.1007/s11033-012-2218-3.
- [56] Keklikoglou I, Kadioglu E, Bissinger S, et al. Periostin Limits Tumor Response to VEGFA Inhibition[J]. Cell Rep, 2018, 22(10):2530–2540. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.035.
- [57] Ruan K, Bao S, Ouyang G. The multifaceted role of periostin in tumorigenesis[J]. Cell Mol Life Sci, 2009, 66(14):2219–2230. doi: 10.1007/s00018-009-0013-7.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 何红莹, 房锋, 宋天强. 骨膜蛋白在恶性肿瘤发生发展中的作用和机制研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(4):498–506. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.04.017

Cite this article as: He HY, Fang F, Song TQ. Role of periostin in occurrence and development of malignant tumors[J]. Chin J Gen Surg, 2019, 28(4):498–506. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.04.017