

骨桥蛋白：糖尿病心血管并发症诊断和治疗的新靶点

郇 轩， 聂倩文， 田梅香， 尹江燕， 张正义*

(兰州大学第二医院全科医学，兰州 730000)

摘要：骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种多功能型的磷酸化糖蛋白、炎症细胞因子及促动脉粥样硬化因子，与许多生理和病理过程密切相关。糖尿病是一类高发的慢性疾病，而糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、动脉粥样硬化性心血管疾病以及糖尿病心肌病等心血管并发症是糖尿病患者致残致死、预后差的主要原因。高葡萄糖环境的持续刺激会促进OPN的过表达，而OPN又可能通过多种机制导致糖调节功能受损、糖耐量异常和胰岛素抵抗，最终导致葡萄糖升高及糖尿病的发生。另外，循环及组织中高水平的OPN表达与糖尿病心血管并发症有一定的关联，可能作为糖尿病心血管并发症可预测的生物标志物及治疗靶点。基于此，本文将对OPN的结构、功能进行概述，同时阐述OPN在糖尿病及其心血管并发症中的作用机制及关联。

关键词：骨桥蛋白；糖尿病；糖尿病肾病；糖尿病视网膜病变；动脉粥样硬化性心血管疾病；糖尿病心肌病

Osteopontin: new targets for diagnosis and treatment of cardiovascular complications of diabetes mellitus

HUAN Xuan, NIE Qianwen, TIAN Meixiang, YIN Jiangyan, ZHANG Zhengyi*

(General Medicine of the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Osteopontin (OPN) is a multifunctional phosphorylated glycoprotein, inflammatory cytokine and pro-atherosclerotic factor, which is closely related to many physiological and pathological processes. Diabetes mellitus is a high-incidence chronic disease, and cardiovascular complications such as diabetes nephropathy (DN), diabetes retinopathy (DR), atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), and diabetic cardiomyopathy (DCM) are the main causes of disability, death and poor prognosis in diabetes patients. Recent studies have confirmed that continuous stimulation of high glucose environment can promote the overexpression of OPN, and OPN may lead to impaired glucose regulation, impaired glucose tolerance and insulin resistance through various mechanisms, eventually leading to elevated glucose and the occurrence of diabetes. In addition, high levels of OPN expression in circulation and tissues are associated with diabetic cardiovascular complications, and may serve as a predictive biomarker and therapeutic target for diabetic cardiovascular complications. Based on this, this article will summarize the structure and function of OPN, and describe the mechanism and relationship of OPN in the progression of diabetes and its cardiovascular complications.

收稿日期: 2022-05-14

基金项目: 甘肃省自然科学基金(20JR10RA716)

第一作者: E-mail: 1273911961@qq.com

*通信作者: E-mail: zhangzhengyi11@lzu.edu.cn

Key Words: osteopontin; diabetes; diabetes retinopathy; diabetes nephropathy; atherosclerotic cardiovascular disease; diabetic cardiomyopathy

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种与恶性转化相关的分泌型磷酸化蛋白, 首先从牛骨基质中分离并鉴定^[1,2]。随着对OPN的不断认识, 研究人员发现, OPN不仅来源于成骨细胞、破骨细胞等骨组织, 各种内皮细胞、上皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、神经细胞及免疫细胞等也会分泌OPN。正是因为OPN在人体的广泛表达, 其在骨组织代谢、伤口愈合、血管钙化、炎症反应、肿瘤发生、内分泌及心血管疾病等生理和病理过程中都发挥着重要作用^[3,4]。糖尿病是一类高发的慢性疾病, 而糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)以及糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)等心血管并发症是糖尿病患者致残致死、预后差的主要原因。近年来研究证实, 循环及组织中OPN的高表达可能与糖尿病的进展及其心血管并发症有关, 可能成为一种预测糖尿病及其心血管并发症的生物标志物及治疗靶点。因此, 明确OPN与糖尿病的关系可能有助于诊断和治疗。本文将对OPN的结构、功能进行概述, 同时阐述OPN在糖尿病的进展及其心血管并发症中的作用及关联, 探讨OPN能否作为糖尿病及其心血管并发症诊断和治疗的新靶点。

1 OPN的结构及功能

OPN也称为分泌型磷蛋白1(secretory phosphoprotein 1, SPP1)、尿桥蛋白或早期T淋巴细胞活化-1, 是一种多功能型的酸性磷酸化糖蛋白^[5]。其与骨唾液蛋白、牙本质基质蛋白1以及牙本质唾液磷蛋白等同属于小整合素结合配体N连接糖蛋白家族成员, 这些蛋白都是由4号染色体上大概600 kb区域内的基因编码的^[6]。目前, 我们已经对OPN的编码基因、蛋白结构与受体、功能等有了一个比较深刻的认识(图1)。

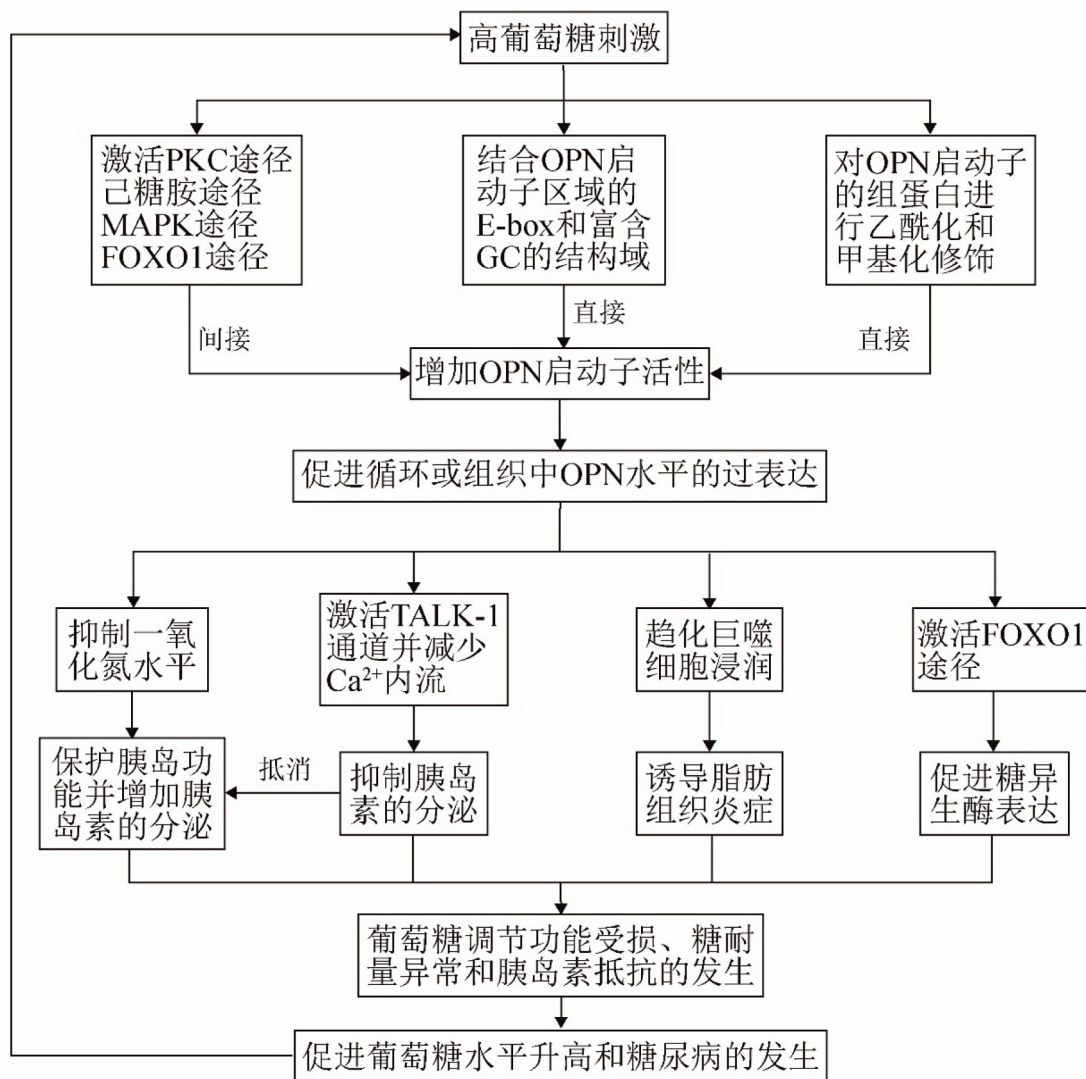
1.1 OPN的结构与受体

OPN基因定位在人类染色体的4q13上, 由单

拷贝基因*sspl*编码, 包括7个外显子和6个内含子^[7]。根据外显子的数量不同, OPN分为OPNa、OPNb、OPNc、OPN4和OPN5共5种剪接变异体, 其中只有OPNa是全长剪接体, 包含7个外显子, 而OPNb缺少外显子5, OPNc缺少外显子4, OPN4缺少外显子4和5, OPN5包含一个额外的外显子^[3]。OPN蛋白的结构相对简单, 大约由314个氨基酸组成, 其中, 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-glycine-aspartic acid, RGD)结合域、丝氨酸-缬氨酸-缬氨酸-谷氨酸-亮氨酸-精氨酸(serine-valine-valine-tyrosine-glutamate-leucine-arginine, SVVYGLR)结合域和CD44受体结合域是OPN发挥功能的主要部分, 其他的结合位点还包括基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)切割位点结合域、凝血酶裂解位点结合域、肝素结合域及钙结合域等^[3,6,8]。另外, 由于OPN的相对分子质量为44 000~75 000, 同时在翻译后会受到磷酸化、糖基化、唾液酸化等多种修饰, 以及转录后会形成5种可变剪接变异体, 这些都可能是OPN功能多样性的基础^[9]。同时, OPN作为一种细胞外基质蛋白, 在细胞与细胞、细胞与基质之间的信息交流过程中充当“使者”的角色。研究表明, OPN蛋白中特定的结合域首先识别并结合细胞表面相应的整合素受体和CD44受体, 然后进一步激活细胞内多条信号通路, 参与调控细胞增殖、存活、迁移、黏附、血管生成等生理或病理功能^[8]。其中, RGD结合域主要与 $\alpha v\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha v\beta 6$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha 8\beta 1$ 等整合素受体结合; 当RGD序列经凝血酶裂解并暴露出SVVYGLR序列后, SVVYGLR结合域将与 $\alpha 9\beta 1$ 、 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$ 整合素受体结合, 进而发挥生物学作用; 而CD44受体结合域主要与CD44的各种剪接变异体(CD44v3/6/7)结合的^[10,11]。因此, 特异性阻断OPN受体的活性也可能成为治疗OPN介导的疾病的治疗靶点。

1.2 OPN的功能

在正常情况下, 细胞或组织表达OPN的量是相当少的, 主要维持机体的一些生理功能, 如参



PKC: 蛋白激酶C(protein kinase C); MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; FOXO1: 叉头盒转录因子O1(forkhead box O1); E-box: 是一种DNA序列, 通常位于在一个启动子区域的基因的上游; GC: 核酸序列; TALK-1: 双孔结构域K⁺通道

图1 OPN的结构和功能

与骨组织代谢、组织愈合、调节免疫细胞功能、抑制血管钙化和炎症反应, 进而帮助宿主抵抗有害刺激并促进愈合^[12]。而在急性病变过程中, OPN的表达水平明显升高, 这被认为是机体的一种自我保护机制, 病情恢复后又会迅速降至正常水平^[13]。比如机体在受到一些外界有害刺激时, 最初OPN水平急剧升高, 通过促进细胞黏附、增殖、迁移来加速血管新生和伤口愈合^[14]。然而, 当这些刺激持续不断存在时, OPN表达水平的慢性增加成为了许多疾病发生发展中的重要不良因素。在心血管疾病、糖尿病、癌症、肥胖、炎症

性疾病等常见慢性疾病中发现, OPN的表达水平均显著升高, 是这些疾病不良预后的生物标志物^[15,16]。研究证实, OPN主要通过以下几种机制参与上述疾病的进展: (1)OPN作为一种炎症细胞因子, 通过自身的结合域与整合素受体或CD44受体结合, 从而趋化巨噬细胞、淋巴细胞向炎症部位迁移并释放促炎因子, 最终导致慢性炎症反应的发生; (2)OPN促进动脉钙化、纤维化及粥样硬化的发生; (3)OPN促进血管内皮细胞及平滑肌细胞增殖、迁移, 导致血管内膜增厚; (4)OPN导致细胞黏附、增殖、存活失控, 参与癌症的发生^[8]。

2 OPN与糖尿病

2.1 OPN在糖尿病中显著升高

糖尿病是一种常见的全球性慢性疾病, 主要特征是胰岛素绝对或相对水平减少、血糖水平持续升高的一种代谢障碍综合征, 给患者及社会带来了沉重的经济负担。目前, 临床前或临床研究均证实, OPN在1型和2型糖尿病小鼠模型和患者中的表达水平均显著升高, 是糖尿病发生、进展及预后的重要危险因素^[17]。

一系列研究发现, 高葡萄糖环境的持续刺激是OPN过表达的中心环节。之前的研究证实, 高浓度的葡萄糖可分别通过PKC途径、己糖胺途径和丝裂原激活的蛋白激酶信号途径来增加OPN基因的启动子活性, 从而促进OPN的转录^[18,19]。更直接的证据发现, OPN基因的启动子区域可能存在多个与葡萄糖相互作用的元件, 包括E-box和富含GC的区域结构, 高葡萄糖与这些结构的识别显著增加了OPN基因的启动子活性^[20]。另外, Cai等^[21]发现, 葡萄糖可能诱导OPN基因启动子区域的组蛋白发生乙酰化和甲基化修饰, 通过表观遗传机制促进OPN基因的表达, 但其具体机制尚不得知。最近的一项研究结果显示, 高血糖也可能激活了巨噬细胞中的FOXO1, 而活化的FOXO1又进一步与OPN的启动子序列结合, 最终促进OPN蛋白的表达^[22]。综上所述, 葡萄糖不仅可以直接结合并激活OPN基因启动子的活性, 也可以通过中间一系列信号通路间接促进OPN的转录和翻译, 提示高葡萄糖环境是OPN过表达的重要原因。

2.2 OPN调控糖尿病的机制

巨噬细胞的浸润是脂肪组织发生低度慢性炎症的重要机制, 也是导致肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病发生的诱因之一。已有研究证实, OPN在肥胖患者的脂肪组织中高度上调, 并通过趋化巨噬细胞向脂肪组织迁移, 引起脂肪组织炎症, 提示OPN可能是胰岛素抵抗和糖尿病发生的诱因^[23]。另外, Daniele等^[24]发现, 糖尿病患者发病前期(即葡萄糖调节受损时期), OPN表达水平就已经明显升高, 说明OPN在糖尿病发病前期就开始影响糖代谢过程, 提示OPN可能会成为糖耐量异常和胰岛素抵抗的一个损伤预测指标。在高脂饮食诱

导的肥胖小鼠模型中, 与野生型小鼠相比, *opn*基因的敲除不仅抑制了肝脏脂肪变性和炎症反应, 同时也通过下调FOXO1和糖异生酶的表达改善胰岛素抵抗和减缓葡萄糖的升高, 说明OPN可能具有促进肝脂肪变性和糖尿病发生的作用^[25]。在葡萄糖的刺激下, 胰岛素的分泌依赖于胰腺β细胞的Ca²⁺内流, 而这种内流机制又受到双孔结构域K⁺通道[two-pore-domain K⁺ (K2P) channel, TALK-1]的调控。虽然在糖尿病早期阶段, 胰腺β细胞内的OPN可通过抑制一氧化氮合酶的活性来减少一氧化氮(nitric oxide, NO), 从而保护胰岛功能, 增加胰岛素的分泌^[26]。但是, Dickerson等^[27]却发现, 细胞内OPN是TALK-1通道的强烈激活因子, 这会使β细胞的静息电位发生超极化, 最终减少Ca²⁺内流和胰岛素分泌, 抵消了OPN对胰岛素的正向刺激作用。综上所述, 在糖尿病发生初期, OPN可能对胰岛功能具有一定的保护作用, 但持续高水平的OPN的直接效应是抑制胰岛素的分泌, 导致葡萄糖调节功能受损、糖耐量异常和胰岛素抵抗的发生, 最终将造成体内葡萄糖水平的升高, 而高葡萄糖环境又会促进OPN的表达, 由此形成高葡萄糖环境与高OPN水平的恶性循环。因此, 我们可以假设, 降糖药物和特异性抑制OPN表达的联合治疗模式可能具有更好的协同治疗效果。已有相关综述总结了针对OPN的治疗, 包括RNA特异性沉默技术(siRNA、shRNA)、特异性抗体(抗OPN、抗整合素受体、抗CD44受体)、激酶或通路抑制剂以及草药成分(姜黄素、穿心莲内酯), 但是这些研究仍然处于临床前研究阶段, 尚缺乏临床方面的研究, 且大多数都是针对癌症治疗的研究^[28]。因此, 针对抑制OPN治疗糖尿病及其并发症的药物还值得进一步研究。

3 OPN在糖尿病心血管并发症中的作用

糖尿病的心血管并发症主要包括DN、DR、ASCVD以及DCM等, 是糖尿病患者致残致死和预后差的主要原因^[29]。OPN作为一种多功能的炎症细胞因子和促动脉粥样硬化因子, 参与动脉粥样硬化、血管生成、纤维化、慢性炎症反应、内皮细胞及平滑肌细胞异常增殖等多种病理过程^[30-33], 而这些病理变化又是糖尿病心血管并发症的关键

发病机制,这说明OPN可能是糖尿病心血管并发症可预测的一个风险因素^[34]。一项前瞻性队列研究指出,较高水平的OPN与2型糖尿病患者发生心血管疾病的风险增加有关^[35]。因此,明确OPN与糖尿病心血管并发症之间的关系将可能有助于评估糖尿病患者发生并发症的风险,可以针对性地进行评估与治疗。

3.1 OPN与DN

DN是一种常见的糖尿病微血管并发症,影响大约25%的糖尿病人群^[36]。根据美国糖尿病协会的最新指南,在排除其他慢性肾脏病后,DN的诊断标准是基于持续3个月以上的估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)<60 mL/min/1.73 m²、和/或尿白蛋白排泄增加(30 mg/g肌酐)的结果^[37]。在DN的形成过程中,由于高血糖的不断刺激,微血管基底膜不断增厚、血管管腔狭窄、血管收缩以及肾小管高滤过率,导致肾小球硬化、肾间质纤维化等病理变化,最终出现大量白蛋白尿、肾小球滤过率下降、血压升高,甚至导致终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)^[34]。目前,在糖尿病患者和小鼠的肾脏中均检测到OPN水平的高表达,且与DN的预后呈显著负相关,提示OPN可能在DN的发展中具有一定的作用^[6,21]。Kelly等^[38]发现,OPN可能通过趋化巨噬细胞在肾小管上皮中大量积累,进而导致糖尿病肾小管间质的损伤。与野生型的1型糖尿病小鼠相比,OPN基因缺失的小鼠表现出较少的白蛋白尿、肾小球基质、IV型胶原蛋白、纤连蛋白及转化生长因子- β ,而这些都是促纤维化和硬化的危险因素,说明OPN可能导致了糖尿病肾小球硬化和纤维化的发生^[39]。与非糖尿病患者相比,1型糖尿病患者的血清OPN水平显著升高,而微量白蛋白尿患者血清中OPN浓度又显著高于白蛋白排泄率正常的糖尿病患者和正常对照组^[40]。一项针对青少年1型糖尿病的随访研究发现,血清OPN水平的升高与肾小球滤过率的更大程度的下降有关,可能是青少年DN早期预后的生物标志物^[41]。另外,在一项针对301名2型糖尿病患者和75名非糖尿病患者的横断面研究中,糖尿病患者血浆OPN的水平显著高于非糖尿病患者;与OPN水平低于或等于中值的糖尿病患者相比,OPN高于中值的糖尿

病患者的血清肌酐水平更高、肾功能不全的患病率更高、肾小球滤过率更低^[42]。总之,动物实验和临床研究都证实,OPN是DN发生及进展的重要危险因素。除了eGFR和尿蛋白以外,OPN也可能成为预测DN发生风险的生物标志物。

3.2 OPN与DR

DR是糖尿病患者最常见的并发症,是导致患者不可逆失明的主要原因^[43]。糖尿病诱导的黄斑水肿、新生血管和纤维组织的形成是DR患者失明的主要原因,这会导致部分视网膜脱离、视网膜前或玻璃体出血^[44]。以往的研究发现,OPN表达水平在DR患者的玻璃体液中明显升高,提示OPN可能与视网膜病变的发生有关^[45]。进一步研究证实,OPN可能通过诱导视网膜内皮细胞增殖和新生血管的形成,进而导致视网膜病变的发生^[46]。另外,与无视网膜疾病的1型糖尿病患者相比,患有视网膜疾病的患者血清中OPN的浓度更高^[40]。最近,一项队列研究调查了2型糖尿病患者血浆OPN水平与视网膜病变及严重程度关系,研究者将DR严重程度主要分为轻型的非增殖型DR和重型的增殖型DR,他们发现DR患者的OPN中位数高于无DR患者,非增殖型DR患者的OPN中位数显著高于增殖型DR患者^[47]。综上所述,循环中OPN水平的升高与DR的发生可能存在关联,也可用于评估视网膜病变的严重程度,提示OPN可能是DR的潜在生物标志物。

3.3 OPN与ASCVD

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)属于一种慢性炎症性血管疾病,表现为血管内膜形成纤维斑块或粥样硬化斑块。AS的形成涉及以下几个关键环节:(1)慢性炎症反应损伤血管内皮细胞,导致内皮功能障碍;(2)氧化低密度脂蛋白(oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL)和单核-巨噬细胞向内皮下沉积;(3)动脉平滑肌细胞迁移、增殖,并由收缩型向合成型的转变,导致内膜增厚、细胞外基质合成增多;(4)巨噬细胞和平滑肌细胞吞噬脂质并形成泡沫细胞,泡沫细胞崩解后形成粥样坏死物质^[48-50]。OPN作为一种促炎症和促动脉粥样硬化因子,已被证明在钙化的AS斑块中表达上调,且主要由斑块中的巨噬细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞表达,与动脉粥样硬化斑块的形成

及斑块稳定性有关^[10,51]。研究表明, OPN主要通过促进炎症反应、趋化巨噬细胞向血管浸润及诱导平滑肌细胞和内皮细胞的迁移、增殖, 进而参与AS的发生, 而OPN基因被敲除后显著减少了小鼠AS的面积^[52]。ASCVD是糖尿病患者常见的一种累及大、中动脉的血管疾病, 主要包括冠状动脉粥样硬化性心脏病、缺血性心脏病、肢体动脉硬化闭塞症等。既往研究发现, 糖尿病患者尤其是2型糖尿病人群大多都伴有AS的易患因素, 包括血管钙化、炎症、肥胖、血脂异常、高血压等, 这些因素均会造成血管内皮损伤并触发AS形成的始动环节, 是糖尿病患者易发生ASCVD的基础^[53,54]。由于OPN在糖尿病患者体内的表达显著上调, 且OPN具有促进AS形成的作用, 猜测OPN可能与糖尿病患者并发的ASCVD有关联。Berezin等^[55]发现, 对伴有2型糖尿病的无症状冠状动脉疾病的患者来说, 血浆OPN水平升高是2型糖尿病患者发生冠状动脉钙化的独立预测风险因子, 血浆OPN的最佳预测浓度建议为48.5 ng/mL。类似的, Sharif等^[56]发现, 循环OPN水平升高与2型糖尿病患者的动脉僵硬度的增加有关。下肢动脉疾病(lower extremity arterial disease, LEAD)是糖尿病大血管病变的常见表现, 发生率较高、预后较差^[57]。在一项涉及70名2型糖尿病患者的研究中发现, 有34名2型糖尿病患者存在LEAD, 且患有LEAD患者的血浆OPN浓度高于没有LEAD的患者, 提示糖尿病患者血浆的OPN水平与LEAD的发生及严重程度可能存在一定的关联^[5]。综上, 循环OPN水平上调与糖尿病患者ASCVD发生有关联, 可作为独立预测风险因子。

3.4 OPN与DCM

1972年, Rubler等^[58]在糖尿病患者中发现了一种新型心肌病, 被称为DCM。DCM是一种糖尿病诱发的病理生理状况, 在排除冠状动脉疾病、高血压及心脏瓣膜病的基础上导致心力衰竭^[59]。其机制主要与高血糖、肥胖、胰岛素抵抗、氧化应激、炎症以及免疫调节功能障碍有关, 这些异常共同促进心脏组织间质纤维化、心脏舒张功能障碍以及随后的收缩功能障碍, 诱发临床心力衰竭综合征^[60]。前文已提及, 在高葡萄糖的持续刺激下, OPN可通过激活TAK1通道并减少Ca²⁺内流

增加胰岛素抵抗, 也可通过趋化巨噬细胞浸润诱导脂肪组织炎症, 从而产生脂毒性。这些都会对DCM的发生产生一定的影响。但目前国内外对于OPN导致DCM的具体机制尚未见相关报道。

4 总结

目前, 我们在了解OPN在糖尿病及其心血管并发症病理中的生物学功能方面取得了实质性进展。已经确定了OPN的细胞来源, 从而发现了其许多重要的细胞和组织类型特异性功能。本综述中提出的证据表明, 高葡萄糖环境促进了OPN水平的升高, 而持续高水平的OPN又抑制了胰岛素的分泌, 导致葡萄糖调节功能受损、糖耐量异常和胰岛素抵抗的发生, 进而诱发或加重糖尿病, 同时与糖尿病的心血管并发症具有一定的关联。因此, OPN有望成为糖尿病及其心血管并发症发生、进展和预后的一项可预测的生物学指标。然而, 目前对于OPN的药物研究大部分是针对癌症的研究, 且仍然处于临床前研究阶段。因此, 对于靶向抑制OPN的表达来治疗糖尿病及其心血管并发症的药物亟待进一步探索和研究。

参考文献

- [1] Senger DR, Wirth DF, Hynes RO. Transformed mammalian cells secrete specific proteins and phosphoproteins. *Cell*, 1979, 16(4): 885-893
- [2] Franzén A, Heinegård D. Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix. *Biochem J*, 1985, 232(3): 715-724
- [3] Moorman HR, Poschel D, Klement JD, et al. Osteopontin: a key regulator of tumor progression and immunomodulation. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3379
- [4] Wei R, Wong JPC, Kwok HF. Osteopontin – a promising biomarker for cancer therapy. *J Cancer*, 2017, 8(12): 2173-2183
- [5] Eleftheriadou I, Tsilingiris D, Tentolouris A, et al. Association of circulating osteopontin levels with lower extremity arterial disease in subjects with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional observational study. *Int J Low Extrem Wounds*, 2020, 19(2): 180-189
- [6] Hao C, Cui Y, Owen S, et al. Human osteopontin: potential clinical applications in cancer (Review). *Int J Mol Med*, 2017, 39(6): 1327-1337
- [7] Song Z, Chen W, Athavale D, et al. Osteopontin takes center stage in chronic liver disease. *Hepatology*, 2021,

- 73(4): 1594-1608
- [8] Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin Biochem*, 2018, 59: 17-24
- [9] Vianello E, Kalousova M, Dozio E, et al. Osteopontin: the molecular bridge between fat and cardiac-renal disorders. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5568
- [10] Lok ZSY, Lyle AN. Osteopontin in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(4): 613-622
- [11] Zhao H, Chen Q, Alam A, et al. The role of osteopontin in the progression of solid organ tumour. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 356
- [12] Mehta BB, Sharma S, Vasishta RK, et al. Blocking osteopontin-fibronectin interactions reduce extracellular fibronectin deployment and arthritic immunopathology. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55: 297-305
- [13] Morris AH, Kyriakides TR. Matricellular proteins and biomaterials. *Matrix Biol*, 2014, 37: 183-191
- [14] Kaleta B. The role of osteopontin in kidney diseases. *Inflamm Res*, 2019, 68(2): 93-102
- [15] Brankovic M, Martijn Akkerhuis K, Mouthaan H, et al. Utility of temporal profiles of new cardio-renal and pulmonary candidate biomarkers in chronic heart failure. *Int J Cardiol*, 2019, 276: 157-165
- [16] Podzimekova J, Palecek T, Kuchynka P, et al. Plasma osteopontin levels in patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Herz*, 2019, 44(4): 347-353
- [17] Maser RE, Lenhard MJ, Pohlig RT, et al. Osteopontin and osteoprotegerin levels in type 2 diabetes and their association with cardiovascular autonomic function. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(3): 507-510
- [18] Takemoto M, Yokote K, Yamazaki M, et al. Enhanced expression of osteopontin by high glucose: involvement of osteopontin in diabetic macroangiopathy. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 902(1): 357-363
- [19] Bidder M, Shao JS, Charlton-Kachigian N, et al. Osteopontin transcription in aortic vascular smooth muscle cells is controlled by glucose-regulated upstream stimulatory factor and activator protein-1 activities. *J Biol Chem*, 2002, 277(46): 44485-44496
- [20] Asaumi S, Takemoto M, Yokote K, et al. Identification and characterization of high glucose and glucosamine responsive element in the rat osteopontin promoter. *J Diabetes Complicat*, 2003, 17(1): 34-38
- [21] Cai M, Bompada P, Atac D, et al. Epigenetic regulation of glucose-stimulated osteopontin (OPN) expression in diabetic kidney. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(1): 108-113
- [22] Zhang Q, Wang C, Tang Y, et al. High glucose upregulates osteopontin expression by FoxO1 activation in macrophages. *J Endocrinol*, 2019, 242(2): 51-64
- [23] Tardelli M, Zeyda K, Moreno-Viedma V, et al. Osteopontin is a key player for local adipose tissue macrophage proliferation in obesity. *Mol Metab*, 2016, 5(11): 1131-1137
- [24] Daniele G, Winnier D, Mari A, et al. The potential role of the osteopontin-osteocalcin-osteoprotegerin triad in the pathogenesis of prediabetes in humans. *Acta Diabetol*, 2018, 55(2): 139-148
- [25] Kiefer FW, Neschen S, Pfau B, et al. Osteopontin deficiency protects against obesity-induced hepatic steatosis and attenuates glucose production in mice. *Diabetologia*, 2011, 54(8): 2132-2142
- [26] Arafat HA, Katakam AK, Chipitsyna G, et al. Osteopontin protects the islets and β -cells from interleukin-1 β -mediated cytotoxicity through negative feedback regulation of nitric oxide. *Endocrinology*, 2007, 148(2): 575-584
- [27] Dickerson MT, Vierra NC, Milian SC, et al. Osteopontin activates the diabetes-associated potassium channel TALK-1 in pancreatic β -cells. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175069
- [28] Bandopadhyay M, Bulbule A, Butti R, et al. Osteopontin as a therapeutic target for cancer. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(8): 883-895
- [29] Garcia-Vaz E, McNeilly AD, Berglund LM, et al. Inhibition of NFAT signaling restores microvascular endothelial function in diabetic mice. *Diabetes*, 2020, 69(3): 424-435
- [30] Sbarouni E, Georgiadou P, Mihos C, et al. Significant peri-operative reduction in plasma osteopontin levels after coronary artery by-pass grafting. *Clin Biochem*, 2012, 45(16-17): 1513-1515
- [31] Kwee LC, Neely ML, Grass E, et al. Associations of osteopontin and NT-proBNP with circulating miRNA levels in acute coronary syndrome. *Physiol Genomics*, 2019, 51(10): 506-515
- [32] Rosenberg M, Zugck C, Nelles M, et al. Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail*, 2008, 1(1): 43-49
- [33] Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(11): 2302-2309
- [34] Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(2): 117-124
- [35] Zwakenberg SR, van der Schouw YT, Schalkwijk CG, et al. Bone markers and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 45

- [36] Zelnick LR, Weiss NS, Kestenbaum BR, et al. Diabetes and CKD in the United States Population, 2009–2014. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(12): 1984-1990
- [37] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(4): 510-533
- [38] Kelly DJ, Wilkinson-Berka JL, Ricardo SD, et al. Progression of tubulointerstitial injury by osteopontin-induced macrophage recruitment in advanced diabetic nephropathy of transgenic (mRen-2)27 rats. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(6): 985-991
- [39] Nicholas SB, Liu J, Kim J, et al. Critical role for osteopontin in diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 2010, 77(7): 588-600
- [40] Talat MA, Sherief LM, El-Saadany HF, et al. The role of osteopontin in the pathogenesis and complications of type 1 diabetes mellitus in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2016, 8(4): 399-404
- [41] Marcovecchio ML, Colombo M, Dalton RN, et al. Biomarkers associated with early stages of kidney disease in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2020, 21(7): 1322-1332
- [42] Yan X, Sano M, Lu L, et al. Plasma concentrations of osteopontin, but not thrombin-cleaved osteopontin, are associated with the presence and severity of nephropathy and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 2010, 9(1): 70
- [43] Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic retinopathy in the context of patients with diabetes. *Ophthalmic Res*, 2019, 62(4): 211-217
- [44] Lynch SK, Abramoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res*, 2017, 139: 101-107
- [45] Kase S, Yokoi M, Saito W, et al. Increased osteopontin levels in the vitreous of patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res*, 2007, 39(3): 143-147
- [46] Huang Q, Sheibani N. High glucose promotes retinal endothelial cell migration through activation of Src, PI3K/Akt1/eNOS, and ERKs. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 295(6): C1647-C1657
- [47] Zhang X, Chee WK, Liu S, et al. Association of plasma osteopontin with diabetic retinopathy in Asians with type 2 diabetes. *Mol Vis*, 2018, 24: 165-173
- [48] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533
- [49] Lin SJ. Risk factors, endothelial cell turnover and lipid transport in atherogenesis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 1996, 58(5): 309-316
- [50] Xu S, Pelisek J, Jin ZG. Atherosclerosis is an epigenetic disease. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(11): 739-742
- [51] Strobescu-Ciobanu C, Giuc SE, Cruntu ID, et al. Osteopontin and osteoprotegerin in atherosclerotic plaque – are they significant markers of plaque vulnerability? *Rom J Morphol Embryol*, 2021, 61(3): 793-801
- [52] Ström A, Franzén A, Wängnerud C, et al. Altered vascular remodeling in osteopontin-deficient atherosclerotic mice. *J Vasc Res*, 2004, 41(4): 314-322
- [53] Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation*, 2020, 142(23): 2205-2215
- [54] Haas AV, McDonnell ME. Pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(1): 51-63
- [55] Berezin AE, Kremzer AA. Circulating osteopontin as a marker of early coronary vascular calcification in type two diabetes mellitus patients with known asymptomatic coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2): 475-481
- [56] Sharif S, Bots ML, Schalkwijk C, et al. Association between bone metabolism regulators and arterial stiffness in type 2 diabetes patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(12): 1245-1252
- [57] Nativel M, Potier L, Alexandre L, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 138
- [58] Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*, 1972, 30(6): 595-602
- [59] Dillmann WH. Diabetic cardiomyopathy. *Circ Res*, 2019, 124(8): 1160-1162
- [60] Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 21-28