

骨膜蛋白在肿瘤微环境中的作用研究进展

布尔兰·叶尔肯别克¹, 郭文佳¹, 董晓刚^{2*}

1.新疆医科大学附属肿瘤医院肿瘤防治研究所, 乌鲁木齐 830011;

2.新疆医科大学附属肿瘤医院肝胆胰外科, 乌鲁木齐 830011

摘要: 肿瘤微环境对肿瘤的发展起重要作用,而肿瘤微环境中的细胞外基质蛋白在肿瘤细胞增殖、转移、免疫逃逸及对化疗的耐药等生物特性调节中发挥着关键作用。充分理解肿瘤微环境中各分子相互作用机制并及时给予有效的干预措施,有助于探索新的治疗靶点并抑制肿瘤进展。近期研究表明,骨膜蛋白(periostin, POSTN)作为细胞外基质蛋白中的一种重要成分,参与了多种肿瘤的生物学过程,并与肿瘤微环境中多个环节相关。从肿瘤微环境出发,总结了骨膜蛋白在肿瘤发生发展中的最新研究进展,以探讨骨膜蛋白能否成为潜在的肿瘤治疗靶点。

关键词: 骨膜蛋白; 肿瘤微环境; 生物标志物

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2023.0153

中图分类号: Q816, R730.2

文献标志码: A

Advances on the Function of POSTN in Tumor Microenvironment

BUERLAN Yeerkenbieke¹, GUO Wenjia¹, DONG Xiaogang^{2*}

1.Department of Cancer Research Institute, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China;

2.Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract: Tumor microenvironment has been recognized as an important part of tumor development. Extracellular matrix proteins present in tumor microenvironment play key roles in biological regulation of tumor cells such as unlimited proliferation, metastasis, immune escape and drug resistance to chemotherapy. Fully understanding the molecular interaction mechanism in the tumor microenvironment and giving effective intervention measures in time would help to explore new therapeutic targets and inhibit tumor progression. According to recent research, periostin (POSTN), one of extracellular matrix proteins, interacts with numerous components of the tumor microenvironment and is also involved in the biological processes of many malignancies. In order to determine the possibility of POSTN as a therapeutic target, this review presented the recent findings about the involvement of POSTN in the incidence and development of malignancies from the viewpoint of the tumor microenvironment.

Key words: periostin; tumor microenvironment; biomarkers

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)主要由多种不同的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分和基质细胞组成,肿瘤细胞可以通过改变肿瘤微环境来完成增殖、侵袭等一系列活动,从而影响宿主的组织及器官。反之,改变肿瘤微环境的组成也会对癌细胞的生长和凋亡等各类生物学行为造成影响,这种影响主要存在于肿瘤微环境中的细胞外基质蛋白完成^[1-2]。

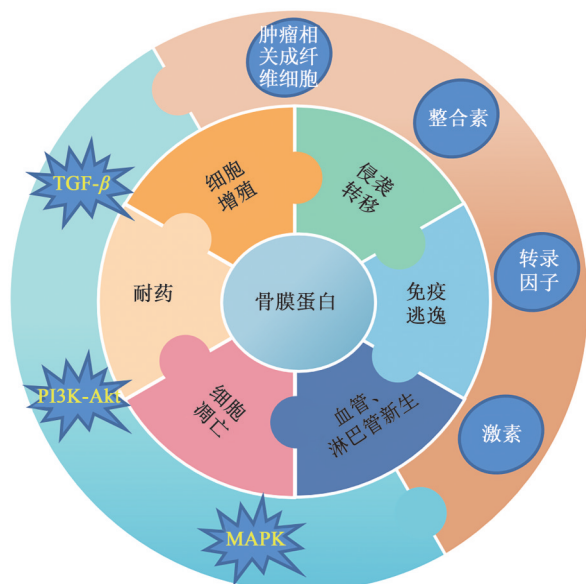
已有研究表明,骨膜蛋白(periostin, POSTN)

在大多数正常组织中低水平表达,但在炎症、组织修复、创伤愈合和肿瘤细胞恶性转化过程中高表达。肿瘤细胞外基质中的POSTN与肿瘤相关成纤维细胞、各类信号通路及肿瘤微环境中的其他分子均有联系,参与了包括肿瘤的发生、侵袭和转移等多种生物学过程。在本文中,我们总结POSTN在肿瘤发生进展中的作用(图1),以期探讨POSTN可否成为治疗靶点提供参考。

收稿日期: 2023-11-30; 接受日期: 2024-02-05

基金项目: 新疆维吾尔自治区重点实验室开放课题(2022D04021); 新疆维吾尔自治区“天池英才”计划项目(2022TCYCDXG)。

联系方式: 布尔兰·叶尔肯别克 E-mail: buerlan@stu.xjmu.edu.cn; *通信作者 董晓刚 E-mail: 1982706245@qq.com



注: TGF—转化生长因子; PI3K-Akt—磷脂酰肌醇3激酶—丝氨酸/苏氨酸激酶; MAPK—丝裂原活化蛋白激酶。

图1 与POSTN相关的分子、通路及生物学过程

Fig. 1 The molecules, pathways and biological processes associated with POSTN

1 骨膜蛋白的基本结构及作用

POSTN是一种存在于细胞外基质中的蛋白质,也被称为成骨细胞特异性因子-2 (osteoblast-specific factor 2, OSF-2)。它最初在牙周韧带中被发现,并于1993年首次从小鼠成骨细胞中分离出来^[1]。在最初的研究中,POSTN被认为在许多组织的发育和重塑中发挥作用,如骨骼、心脏、皮肤、肺、甲状腺组织以及伤口的修复。随着研究的深入,科研人员发现它在更多方面也发挥着重要作用,如参与组织重塑和纤维化、在损伤或炎症部位机械应激后高表达、参与各种过敏性疾病以及影响各种实体瘤的发生途径等^[3]。

1.1 骨膜蛋白的基本结构

POSTN由OSF-2基因编码表达,分子量约为90 kD,有POSTN、PN、OSF-2和PDLPOSTN等多个名称^[4]。其蛋白结构较为复杂,包含1个N端分泌型信号肽和富含半胱氨酸的结构域、4个FAS1结构域串联重复以及1个亲水羧基末端结构域(图2)。复杂的结构决定了其多样的功能,这些不同的结构域可与多种蛋白质(包括细胞外基质蛋白)结合,发挥不同的生物学功能^[5]。

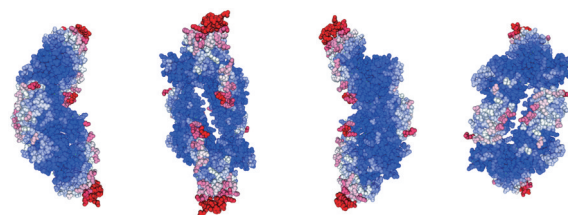


图2 通过Swiss-model homology modeling建立的POSTN同源模型

Fig. 2 Homology model of POSTN by Swiss-model homology modeling

1.2 骨膜蛋白的生理与病理作用

在正常生理过程中,POSTN发挥重要作用。在人体骨骼形成与修复时,POSTN在骨膜中特异性表达,参与骨的重塑和修复,是骨骼生长发育的关键^[6];在人体牙周韧带和牙龈中可以检测到POSTN广泛分布,参与维持牙周韧带细胞的功能^[7];POSTN还能促进伤口愈合,参与创面愈合过程的凝固、肉芽组织形成、再上皮化、细胞外基质重塑等过程^[8]。此外,在心脏的正常发育及相关疾病中,POSTN可与不同的细胞外配体、结构蛋白以及细胞表面受体结合并相互作用,促进心脏的愈合及修复^[9]。POSTN也被认为与大多数非肿瘤性疾病的进展有关,包括脑损伤、眼部疾病、慢性鼻窦炎、变应性鼻炎、牙科疾病、特应性皮炎、硬皮病、嗜酸性食管炎、哮喘、心血管疾病、肝病、慢性肾病、炎症性肠病和骨关节炎^[10-13]。

以上证据表明,POSTN参与了人体正常的生长发育及多种疾病的进展,可影响骨、脑、心血管等多个重要器官,这与其复杂的蛋白结构有关。因此,对POSTN的探究延伸到了多种肿瘤组织中,其在肿瘤组织中的蛋白互作网络逐步成为研究热点。

2 骨膜蛋白与肿瘤微环境中各类分子的相互作用

2.1 POSTN与肿瘤相关成纤维细胞

肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)作为肿瘤微环境的重要组成部分,通过与肿瘤微环境中各种成分的相互作用调控肿瘤的发生发展^[14]。研究表明,CAFs衍生的POSTN与多种肿瘤的进展机制相关,参与CAFs和巨噬细胞调节^[15]。例如,POSTN在高分期浆液性卵巢癌

基质的 CAFs 中高度富集,其过表达与总生存期(overall survival, OS)低相关,且 CAFs 来源的 POSTN 作为整合素的配体,通过激活 PI3K/Akt 通路,诱导上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),促进卵巢癌细胞的迁移和侵袭^[4]。在胃癌中,肿瘤相关成纤维细胞与胃癌肿瘤微环境中的相邻免疫细胞亚群通信,细胞外基质 CAFs 高表达 POSTN,且 POSTN 基因表达水平高的患者总生存期较短^[16]。结直肠癌中,CAF 高表达 POSTN 也与预后相关^[17]。

根据以上研究结果,可以发现 POSTN 在多种肿瘤中与 CAFs 密不可分,通过与其他分子相互作用,对肿瘤微环境产生更广泛的影响,从而影响肿瘤进展的多个方面。相对来说,对 POSTN 与 CAFs 作用的各个节点实施干预,都可能达到延缓肿瘤进展的目的。

2.2 骨膜蛋白与其他分子

POSTN 与肿瘤微环境中的其他分子也有广泛的联系。例如细胞表面受体中的整合素、一些干细胞表达分子、多种转录因子及激素都与 POSTN 有关。整合素能够确保细胞稳定地与细胞外基质结合,并通过与多种配体结合完成由内而外的信号传导,在细胞命运的决定中发挥重要作用。POSTN 作为其中一种配体,在多种细胞传导尤其是干细胞功能调控中起着重要作用^[18]。它可以通过结合整合素受体($\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha 6\beta 4$)显著影响细胞内信号通路(PI3K-AKT、FAK)的调控,并且其表达升高会增强 VEGF 家族生长因子的表达,进而促进 Erk 磷酸化,这可能在肿瘤转移过程中具有重要意义^[19]。还有研究发现,POSTN 可上调 B 细胞急性淋巴细胞白血病(B cells-acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)细胞中 CCL2 的表达,而白血病细胞来源的 CCL2 激活 STAT3 后增加了骨髓来源细胞(bone marrow derived cells, BMDCs)中 POSTN 的表达,这表示 POSTN 在某种程度上会影响白血病的进展^[20]。此外,转录因子也是影响 POSTN 表达的重要因素之一,在多能间充质细胞向成骨细胞分化的过程中发挥作用^[21],转录因子 TWIST1 和 TWIST2 在生理状态下对 POSTN 的表达起重要的调节作用。除转录因子外,激素在 POSTN 表达中也起重要作用。雌激素和甲状旁腺激素也可以参与调节 POSTN 的表达^[22]。这引发了对 POSTN 上游调控的深入思考,

通过对转录因子或是激素等多因素的干预可能从上游影响 POSTN 的表达,并进一步影响下游分子的相互作用,从而达到肿瘤治疗的目的。

2.3 骨膜蛋白与信号通路

POSTN 作为非结构性基质细胞蛋白,通过其不同的结构域与多种细胞外基质蛋白结合,与细胞内多种信号通路相互作用是其核心的生物学功能之一。POSTN 可以与某些通路以及上下游关系相互作用,形成复杂的交互,促进多种疾病的发生发展,尤其是癌症和炎症性疾病^[23]。已有研究证实, TGF- β /POSTN 在肿瘤环境中具有相互作用, TGF- β /POSTN 轴可促进头颈部癌的转移、前列腺癌和人胶质细胞瘤细胞的上皮间质转化^[24]等。此外, PI3K/Akt 通路是一个非常重要的治疗靶点,可在许多疾病中被激活^[25]。POSTN 作为其上游分子,通过结合并激活不同的整合素,进而激活下游级联,发挥促进细胞增殖和肿瘤侵袭转移的生物学功能。这表明, POSTN/PI3K/Akt 轴可能是治疗肿瘤的潜在靶点,特别是抑制耐药^[26]。还有研究表明, IL-13 影响支气管平滑肌细胞通过 PI3K/Akt 通路产生 POSTN,这提示 POSTN 与该通路不仅存在级联反应,还存在分泌关系^[27]。此外,与 POSTN 关联的通路还有很多,例如, MAPK 通路常见于真核细胞,是高度保守的一类信号转导通路,是由 RAS、RAF、MEK 和 ERK 组成的级联蛋白激酶^[28]。POSTN 可通过 ERK1/2 MAPK 通路促进黑色素瘤的增殖和肝母细胞瘤的上皮间质转化^[29];除了 ERK1/2 MAPK 通路外, POSTN 还与 p38 MAPK 通路相互作用,参与哮喘等炎症性疾病的发生、发展^[30]及肾纤维化^[31]。明确 POSTN 与这些通路的相互作用,可以更好地理解 POSTN 在肿瘤微环境中的作用,通过已知的通路提示肿瘤表型,可为未来的靶向临床治疗的研究奠定基础。

3 骨膜蛋白在人类癌症中的作用

3.1 促进肿瘤细胞增殖

从上文中 POSTN 与肿瘤微环境的相互作用可得出其促进肿瘤增殖相关分子表达、促进肿瘤细胞的上皮间质转化过程及增殖相关通路的结论。由于 POSTN 可与多种促增殖分子相互影响,其在多种肿瘤增殖中的作用被逐步发掘及验证。例如,在肾细胞癌中, POSTN 高表达可触发上皮

间质转化过程,激活 ILK/Akt/mTOR 通路,促进癌细胞的增殖迁移^[32];在肝细胞癌中,POSTN 是参与肝细胞癌血管生成和肺转移的关键基因,其被激活可以使细胞外基质释放 TGF β 1,并启动 POSTN/TGF β 1 正反馈信号传导,促进肝细胞癌的进展并降低患者预后水平^[33];在骨肉瘤中,POSTN 高表达与患者预后呈负相关,且可能通过激活 PI3K/Akt 信号通路来促进骨肉瘤的增殖和转移^[34]。基于以上证据,本文认为 POSTN 可通过多种手段促进肿瘤的生长和增殖,且肿瘤增殖多与患者疾病进展及预后相关,抑制 POSTN 表达有望用于多种癌症的临床治疗。

3.2 肿瘤细胞侵袭和转移的激活

上皮间质转化是肿瘤细胞转移的关键过程,与上皮细胞相比,间质细胞的胞间连接较少、粘附力下降,更易与其他细胞连接进行侵袭浸润,或渗透入毛细血管中进行远处转移。在多种肿瘤细胞中,POSTN 通过上皮间质转化等过程参与到肿瘤细胞的侵袭和转移中。例如在肝细胞癌中,miR-876 通过靶向 POSTN 抑制癌细胞的上皮间质转化和纤维化,从而影响肝细胞癌的进展和预后^[35];在胆管癌中,POSTN 通过整合素 α 5 β 1/TWIST-2 轴诱导上皮间质转化,促进肿瘤的侵袭,与患者的存活率低有关^[36]。由于发生 EMT 的细胞黏附力下降,可能会增加其对凋亡的抵抗能力,进一步影响患者的预后。而转移到特定位置的细胞还可能逆转 EMT 过程,增加自身粘附力及细胞间的连接能力,从而实现异位肿瘤的转移。

除此之外,还有研究表明 POSTN 在肿瘤细胞与肿瘤微环境的相互作用中发挥独特的调节作用,这种相互作用可能受到整合素家族受体调控,进而促进细胞迁移。而肿瘤细胞在局部浸润的同时,也可诱导远处靶器官 POSTN 的表达,这也对肿瘤转移过程具有重要意义。

3.3 免疫逃逸

除了增殖转移,免疫逃逸也是肿瘤进展的关键因素之一。在正常机体免疫系统中,侵入的异常细胞会被免疫细胞识别,进入特异性的消除过程,以此对抗肿瘤的发生发展。但肿瘤的免疫逃逸机制使其能够躲避机体免疫系统的监视,迅速增殖。在此方面,肝内胆管癌有独特的脱塑性基质,POSTN 等蛋白过度表达并分泌到肿瘤微环境中,引发上皮间质转化、细胞外基质重塑和免疫逃

逸^[37]。在各类肿瘤研究中,POSTN 相关的免疫逃逸机制并不明确,可参考的研究较少,仍需进一步探索研究。

除了增殖转移,免疫逃逸也是肿瘤进展的关键因素之一。早期理论认为,肿瘤的发生发展是肿瘤细胞与机体免疫系统斗争的结果,而免疫系统在对抗癌细胞的同时,也培养了癌细胞进化逃逸的能力。在正常机体免疫系统中,侵入的异常细胞会被免疫细胞识别,进入特异性的消除过程,以此对抗肿瘤的发生发展。但肿瘤的免疫逃逸机制使其能够躲避机体免疫系统的监视,迅速增殖。免疫疗法是基于免疫逃逸理论提出的癌症治疗新方法,与手术、放疗、化疗等治疗方式相比,免疫疗法对患者的创伤更小,且可能为晚期患者的治疗带来希望。

3.4 诱导血管和淋巴管的生成

血行转移和淋巴转移是大多数肿瘤远处侵袭最常见的途径,肿瘤的生长转移必然伴随着血管和淋巴管的生成。研究显示,POSTN 的表达与肿瘤微血管密度呈正相关。POSTN 相关差异基因也被发现参与局部细胞黏附、白细胞-内皮转换、血小板活化、血管平滑肌收缩和肌动蛋白细胞骨架的调节,且这些基因与肿瘤血管生成的重要调节因子和受体有关^[38]。POSTN 不仅能够促进血管生成,还能够刺激淋巴管生成。在肿瘤转移进程中,淋巴管的形成导致肿瘤细胞侵入淋巴结是其中最重要的阶段之一。这一过程能够通过激活酪氨酸激酶 Src 和蛋白激酶 Akt 通路实现,且由 Kudo 等^[39]通过体外模型实验证实 POSTN 促进淋巴管内皮细胞的增殖机制,POSTN 的表达水平与调节淋巴管生长和血管内皮生长的因子之间存在显著的相关性。此外,在非小细胞肺癌中也得到了同样的 POSTN 表达与淋巴管密度有显著相关性的结论。POSTN 是肿瘤血管系统和淋巴管生成的重要启动因子和刺激因子,在血管和淋巴结生成的各个阶段均有参与,但其潜在的机制有待进一步阐明。

3.5 抑制肿瘤细胞凋亡

正常情况下,细胞凋亡是机体清除异常细胞的自我保护机制,凋亡方式有内源性和外源性两种。肿瘤细胞对凋亡的抵抗往往伴随着肿瘤细胞增殖与侵袭一起发生,其通过影响凋亡相关蛋白、信号通路(如 PI3K/AKT 通路)及细胞信号转导分

子(NF- κ B)等来抵抗凋亡,保证自身存活。Liu等^[40]发现,在多种复杂的肿瘤微环境中,缺氧环境下,肝细胞癌中POSTN显著高表达,这种高表达能够增强肝癌细胞对三氧化二砷杀伤作用的抵抗效果,从而抵抗凋亡。反之,POSTN的低表达能够使三氧化二砷杀伤作用增强从而起到抗肿瘤作用。这一发现证明在缺氧条件下,POSTN对于抑制细胞凋亡起到关键作用。另外,现有研究多推测POSTN与HIF-1 α 的调控有关,这也是其与肿瘤细胞凋亡的联系之一。以上证据表明,POSTN能够起到抑制细胞凋亡的重要作用,但其中详细的机制还有待进一步研究。

3.6 耐药

随着多种抗肿瘤药物的开发,肿瘤治疗更加趋向于个体化,肿瘤耐药问题也逐渐出现。POSTN也可引发一些肿瘤耐药,例如在原发性浆液性卵巢癌中,POSTN的表达可能与阿霉素和甲氨喋呤耐药的发生有关^[41];而在胰腺癌中,POSTN在胰腺肿瘤细胞对吉西他滨产生耐药性的过程中起到至关重要的作用,提示POSTN或许能够成为胰腺癌抗耐药治疗的关键靶点。肿瘤的耐药直接影响临床的治疗效果,与患者的预后直接相关,但POSTN耐药相关的研究较少,其机制值得进一步深入研究。

4 展望

POSTN是一种重要的细胞外基质蛋白,基于其复杂的蛋白结构及生物特性,在多种疾病中均有复杂的表达调控关系。它在肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、血管淋巴管生成、细胞凋亡及耐药等肿瘤发生发展的各个方面均有影响,但确切的机制仍值得深入研究。高表达的POSTN常常与疾病的不良预后显著相关,这代表对POSTN的干预可为多种疾病的患者带来治疗希望。但在某些疾病中,关于POSTN作用的结论尚不一致,仍需要更大规模更详尽的实验来进行研究。综上所述,POSTN与肿瘤的发生发展密切相关,以POSTN为靶标进行肿瘤的早期检测、早期诊断和预后评价有着十分重要的意义。

参 考 文 献

[1] WANG Z, AN J, ZHU D, *et al.* Periostin: an emerging activa-

tor of multiple signaling pathways[J]. *J. Cell Commun. Signal.*, 2022, 16(4): 515-530.

[2] 张鹏晓,胡念.黑色素瘤免疫治疗作用机制研究进展[J]. *生物技术进展*, 2023, 13(6): 900-906.

ZHANG P X, HU N. The research progress on action mechanism of melanoma immunotherapy[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2023, 13(6): 900-906.

[3] PICKERING M E, ORIS C, CHAPURLAT R. Periostin in osteoporosis and cardiovascular disease[J/OL]. *J. Endocr. Soc.*, 2023, 7(7): bvad081[2024-01-20]. <https://doi.org/10.1210/jendo/bvad081>.

[4] YUE H, LI W, CHEN R, *et al.* Stromal POSTN induced by TGF- β 1 facilitates the migration and invasion of ovarian cancer[J]. *Gynecol. Oncol.*, 2021, 160(2): 530-538.

[5] KUDO A. The structure of the periostin gene, its transcriptional control and alternative splicing, and protein expression[J]. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2019, 1132: 7-20.

[6] JANJIĆ K, AGIS H, MORITZ A, *et al.* Effects of collagen membranes and bone substitute differ in periodontal ligament cell microtissues and monolayers[J]. *J. Periodontol.*, 2022, 93(5): 697-708.

[7] 曾峰,黄建芬,余新林,等.骨膜蛋白的研究新进展[J]. *中国医学创新*, 2021, 18(7): 171-176.

ZENG F, HUANG J F, YU X L, *et al.* New progress in the study of perostin[J]. *Med. Innov. China*, 2021, 18(7): 171-176.

[8] YANG L, GUO T, CHEN Y, *et al.* The multiple roles of periostin in non-neoplastic disease[J/OL]. *Cells*, 2022, 12(1): 50 [2024-01-20]. <https://doi.org/10.3390/cells12010050>.

[9] 方学升,包明威.骨膜蛋白在心血管疾病中的研究进展[J]. *生物技术进展*, 2023, 13(5): 725-729.

FANG X S, BAO M W. Research advances of POSTN in cardiovascular diseases[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2023, 13(5): 725-729.

[10] SONNENBERG-RIETHMACHER E, MIEHE M, RIETHMACHER D. Periostin in allergy and inflammation[J/OL]. *Front. Immunol.*, 2021, 12: 722170[2024-01-20]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722170>.

[11] XUE K, CHEN S, CHAI J, *et al.* Upregulation of periostin through CREB participates in myocardial infarction-induced myocardial fibrosis[J]. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2022, 79(5): 687-697.

[12] DU K, WANG M, ZHANG N, *et al.* Involvement of the extracellular matrix proteins periostin and tenascin C in nasal polyp remodeling by regulating the expression of MMPs[J/OL]. *Clin. Transl. Allergy*, 2021, 11(7): e12059[2024-01-20]. <https://doi.org/10.1002/clt2.12059>.

[13] DUAN X, CAI L, PHAM C T N, *et al.* Amelioration of post-traumatic osteoarthritis in mice using intraarticular silencing of periostin via nanoparticle-based small interfering RNA[J]. *Arthritis. Rheumatol.*, 2021, 73(12): 2249-2260.

[14] LUO H, XIA X, HUANG L B, *et al.* Pan-cancer single-cell analysis reveals the heterogeneity and plasticity of cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment[J/OL]. *Nat. Commun.*, 2022, 13: 6619[2024-01-20]. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34395-2>.

[15] LIN S C, LIAO Y C, CHEN P M, *et al.* Periostin promotes

- ovarian cancer metastasis by enhancing M2 macrophages and cancer-associated fibroblasts via integrin-mediated NF- κ B and TGF- β 2 signaling[J/OL]. *J. Biomed. Sci.*, 2022, 29(1): 109 [2024-01-20]. <https://doi.org/10.1186/s12929-022-00888-x>.
- [16] LI X, SUN Z, PENG G, *et al.*. Single-cell RNA sequencing reveals a pro-invasive cancer-associated fibroblast subgroup associated with poor clinical outcomes in patients with gastric cancer[J]. *Theranostics*, 2022, 12(2): 620-638.
 - [17] KAMALI ZONOUI S, PEZESHI P S, RAZI S, *et al.*. Cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer[J]. *Clin. Transl. Oncol.*, 2022, 24(5): 757-769.
 - [18] SURESH A, BISWAS A, PERUMAL S, *et al.*. Periostin and integrin signaling in stem cell regulation[J]. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2019, 1132: 163-176.
 - [19] WASIK A, RATAJCZAK-WIELGOMAS K, BADZINSKI A, *et al.*. The role of periostin in angiogenesis and lymphangiogenesis in tumors[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(17): 4225 [2024-01-20]. <https://doi.org/10.3390/cancers14174225>.
 - [20] MA Z, ZHAO X, DENG M, *et al.*. Bone marrow mesenchymal stromal cell-derived periostin promotes B-ALL progression by modulating CCL2 in leukemia cells[J]. *Cell Rep.*, 2019, 26(6): 1533-1543.
 - [21] ZHUANG Y, ZHAO Z, CHENG M, *et al.*. HIF-1 α regulates osteogenesis of periosteum-derived stem cells under hypoxia conditions *via* modulating POSTN expression[J/OL]. *Cell Dev. Biol.*, 2022, 10: 836285 [2024-01-20]. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.836285>.
 - [22] DORAFSHAN S, RAZMI M, SAFAEI S, *et al.*. Periostin: biology and function in cancer[J/OL]. *Cancer Cell Int.*, 2022, 22(1): 315 [2024-01-20]. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02714-8>.
 - [23] WANG Z, AN J, ZHU D, *et al.*. Periostin: an emerging activator of multiple signaling pathways[J]. *J. Cell Commun. Signal*, 2022, 16(4): 515-530.
 - [24] OUANOUI A, LAMY S, ANNABI B. Periostin a signal transduction intermediate in TGF- β -induced EMT in U-87MG human glioblastoma cells, and its inhibition by anthocyanidins[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(31): 22023-22037.
 - [25] TEWARI D, PATNI P, BISHAYEE A, *et al.*. Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: a novel therapeutic strategy[J]. *Semin. Cancer Biol.*, 2022, 80: 1-17.
 - [26] PENG Y, WANG Y, ZHOU C, *et al.*. PI3K/akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway?[J/OL]. *Front. Oncol.*, 2022, 12: 819128 [2024-01-20]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.819128>.
 - [27] WANG J, HU K, CAI X, *et al.*. Targeting PI3K/AKT signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Acta Pharm. Sin. B*, 2022, 12(1): 18-32.
 - [28] CHEN J, WANG L, YUAN M. Update on the roles of rice MAPK cascades[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22(4): 1679 [2024-01-20]. <https://doi.org/10.3390/ijms22041679>.
 - [29] LIU Y, LUAN Y, GUO Z, *et al.*. Periostin attenuates oxygen and glucose deprivation-induced death of mouse neural stem cells *via* inhibition of p38 MAPK activation[J/OL]. *Neurosci. Lett.*, 2022, 774: 136526 [2024-01-20]. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136526>.
 - [30] MO Y, ZHANG K, FENG Y, *et al.*. Epithelial SERPINB10, a novel marker of airway eosinophilia in asthma, contributes to allergic airway inflammation[J]. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2019, 316(1): 245-254.
 - [31] AN J N, YANG S H, KIM Y C, *et al.*. Periostin induces kidney fibrosis after acute kidney injury *via* the p38 MAPK pathway[J]. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, 2019, 316(3): 426-437.
 - [32] JIA Y Y, YU Y, LI H J. POSTN promotes proliferation and epithelial-mesenchymal transition in renal cell carcinoma through ILK/AKT/mTOR pathway[J]. *J. Cancer*, 2021, 12(14): 4183-4195.
 - [33] CHEN G, WANG Y, ZHAO X, *et al.*. A positive feedback loop between Periostin and TGF β 1 induces and maintains the stemness of hepatocellular carcinoma cells *via* AP-2 α activation[J/OL]. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2021, 40(1): 218 [2024-01-20]. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02011-8>.
 - [34] XU C, WANG Z, ZHANG L, *et al.*. Periostin promotes the proliferation and metastasis of osteosarcoma by increasing cell survival and activates the PI3K/Akt pathway[J/OL]. *Cancer Cell Int.*, 2022, 22(1): 34 [2024-01-20]. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02441-6>.
 - [35] GILLOT L, LEBEAU A, BAUDIN L, *et al.*. Periostin in lymph node pre-metastatic niches governs lymphatic endothelial cell functions and metastatic colonization[J/OL]. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2022, 79(6): 295 [2024-01-20]. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04262-w>.
 - [36] SONONGBUA J, SIRITUNGYONG S, THONGCHOT S, *et al.*. Periostin induces epithelial-to-mesenchymal transition *via* the integrin α 5 β 1/TWIST-2 axis in cholangiocarcinoma[J]. *Oncol. Rep.*, 2020, 43(4): 1147-1158.
 - [37] SIRICA A E. Matricellular proteins in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Adv. Cancer Res.*, 2022, 156: 249-281.
 - [38] SUN D, GAI Z, WU J, *et al.*. Prognostic impact of the angiogenic gene POSTN and its related genes on lung adenocarcinoma[J/OL]. *Front. Oncol.*, 2022, 27(12): 699824 [2022-06-12]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.699824>.
 - [39] KUDO Y, IIZUKA S, YOSHIDA M, *et al.*. Periostin directly and indirectly promotes tumor lymphangiogenesis of head and neck cancer[J/OL]. *PLoS ONE*, 2012, 7(8): e44488 [2024-01-20]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044488>.
 - [40] 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.
 - [41] STERZYŃSKA K, KAŻMIERCZAK D, KLEJEWski A, *et al.*. Expression of osteoblast-specific factor 2 (OSF-2, periostin) is associated with drug resistance in ovarian cancer cell lines[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, 20(16): 3927 [2024-01-20]. <https://doi.org/10.3390/ijms20163927>.