

# 骨桥蛋白与非小细胞肺癌相关性研究进展

谢莹莹<sup>1</sup>, 岳红梅<sup>2</sup>, 王嘉琪<sup>1</sup>, 魏雅倩<sup>1</sup>, 宋佩佩<sup>1</sup>, 刘南玉<sup>1</sup>, 魏继芳<sup>1</sup>

1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院呼吸与危重症医学科, 甘肃 兰州 730000

**摘要:** 骨桥蛋白(OPN)是一种分泌型糖基化磷蛋白,广泛存在于各种组织和体液中,参与骨骼生长、伤口愈合、细胞黏附和细胞迁移等多种人体生理与病理过程。其主要受体为整合素 $\alpha\beta3$ 。近年来的研究表明,OPN高表达水平与非小细胞肺癌的侵袭性表型和不良预后密切相关,有望成为其潜在的血清学生物标志物和药物治疗靶点,逐渐受到国内外研究学者的重视。因此,本文从OPN的结构特点,及其与非小细胞肺癌的发生发展和治疗预后的相关性研究方面进行综述。

**关键词:** 骨桥蛋白;非小细胞肺癌;上皮间充质转化;信号通路;耐药;整合素 $\alpha\beta3$

**中图分类号:** R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)06-0832-05

## Research progress on the correlation between osteopontin and non-small cell lung cancer

XIE Yingying<sup>\*</sup>, YUE Hongmei, WANG Jiaqi, WEI Yaqian, SONG Peipei, LIU Nanyu, WEI Jifang

<sup>\*</sup> The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

Corresponding author: YUE Hongmei, E-mail: yuehongmei18@sina.com

**Abstract:** Osteopontin (OPN) is a secreted phosphosylated protein, which is widely found in various tissues and body fluids. OPN involved in various physiological and pathological processes such as bone growth, wound healing and cell adhesion and migration. The integrin  $\alpha\beta3$  is the main receptor for OPN. Recent studies have shown that the high expression level of OPN is closely related to the invasive phenotype and poor prognosis of non-small cell lung cancer (NSCLC). OPN is expected to become a potential serological biomarker and therapeutic drug target for the disease, which has gradually attracted the attention of researchers at home and abroad. Therefore, this paper presents the structural characteristics of OPN and its correlation with the occurrence, development and treatment prognosis of NSCLC.

**Keywords:** Osteopontin; Non-small cell lung cancer; Epithelial-mesenchymal transition; Signal pathway; Resistant mechanism; Integrin  $\alpha\beta3$

**Fund program:** Gansu Provincial Science and Technology Plan Project(18YF1FA106)

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种多效性糖蛋白,在人类和动物的各种类型细胞中广泛表达,包括骨细胞、免疫细胞、平滑肌细胞、上皮细胞和内皮细胞。OPN主要参与骨重塑、免疫反应、伤口愈合以及细胞迁移等过程。当OPN过度表达时,它会促进动脉粥样硬化、炎症、组织纤维化和肿瘤的发生<sup>[1-3]</sup>。整合素 $\alpha\beta3$ 是骨桥蛋白的主要受体,在多种肿瘤细胞及肿瘤新生血管内皮细胞中高表达,阻断整合素 $\alpha\beta3$ 表达可以抑制肿瘤血管生长<sup>[4]</sup>。

肺癌是来源于支气管黏膜上皮的恶性肿瘤,分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)两大病理组织学类型,其中NSCLC最为常见,占全部肺癌的85%左右,死亡率高<sup>[5-6]</sup>。大

部分NSCLC患者就诊时已是晚期状态,通常预后较差。研究发现,OPN可诱导NSCLC发生局部进展或远处转移,以及参与调控化疗药物的耐药机制,因此在非小细胞肺癌的发生发展和治疗预后中发挥着重要作用。本文分析了OPN的结构特点,进而归纳总结OPN参与非小细胞肺癌的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、转移、侵袭过程以及耐药机制的相关研究进展。

### 1 OPN的结构特点

OPN是一种高度磷酸化的糖磷蛋白,其结构如图1所示。人类OPN蛋白含有分泌信号序列(S)、富含天冬氨酸的序列(DDD)等多种高度保守的结构元素,导致谷氨酰胺残基

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.06.007

基金项目: 甘肃省科技计划项目(18YF1FA106)

通信作者: 岳红梅, E-mail: yuehongmei18@sina.com

出版日期: 2023-06-20

(Q-Q)作为转谷氨酰胺酶的底物交联。它具有整合素受体结合的 RGD 和 SVVYGLR 序列,以及肝素 (Hp) 和钙 (Ca) 的公认结合域<sup>[7]</sup>。OPN 包含一个凝血酶蛋白水解切割位点 (黑色箭头) 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-3、MMP-7 和 MMP-9 水解切割位点 (红色箭头)。OPN 还具有多达 36 个潜在的丝氨酸/苏氨酸磷酸化位点,在整个分子中以群集的方式出现 (带圆圈的 P),并包含有五个糖基化位点的群集 (黑色六边形)。

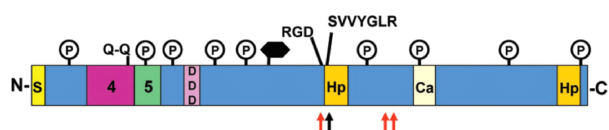


图 1 人类 OPN 结构示意图<sup>[8]</sup>

Fig. 1 Schematic diagram of human OPN structure

人类 OPN 基因经剪接可以形成五种亚型 (OPN-SIs): OPN-a (全长), OPN-b (缺少外显子 5), OPN-c (缺少外显子 4), OPN-4 (也称为 OPN-d, 缺少外显子 4 和 5) 和 OPN-5 (最长的亚型, 在外显子 3 和 4 之间插入一个额外的外显子)<sup>[9-10]</sup>。OPN-a 水平升高提示胃癌临床预后不良<sup>[11]</sup>。OPN-b 诱导肺癌细胞增殖, 而 OPN-c 增强其侵袭行为<sup>[12]</sup>。OPN-4 和 OPN-5 在肺部肿瘤、前列腺癌、结直肠癌等细胞系中共表达<sup>[13]</sup>, 但其调节肿瘤发展的机制尚未得到充分研究。与非肿瘤细胞和组织相比, OPN-SIs 的过表达与肿瘤不良预后相关, 并促进细胞增殖、迁移、侵袭过程以及 MMP-2、MMP-9 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的产生。

研究发现, NSCLC 细胞系在转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 诱导的 EMT 过程中, OPN-a、OPN-b 和 OPN-c 过表达使细胞迁移率分别增加 140%、150% 和 170%, 而且 OPN-c 的表达水平与患者总生存期呈负相关<sup>[14]</sup>。研究证实, OPN-c 选择性剪接过程的途径之一是由 RUNX2 以依赖组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 的方式进行调节<sup>[14]</sup>。RUNX2 是一种识别 OPN 基因启动子的转录因子, 是成骨的主要调节因子, 可以促进 OPN 基因的转录和调节 OPN 的选择性剪切, 其过表达可以促进 OPN-a 向 OPN-c 转换<sup>[14]</sup>。因此, OPN-c 的表达可能是提示 EMT 发生和 NSCLC 侵袭进展的一个重要生物标志物。OPN 在非小细胞肺癌发生发展中, 具有促进上皮间质转化、肿瘤侵袭和转移的作用。

## 2 OPN 参与 NSCLC EMT 过程

EMT 是一个动态细胞过程, 该过程中细胞骨架发生重塑, 细胞间接触蛋白如 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 丢失或减弱, 上皮特性减弱, 同时细胞获得间质特征, 如波形蛋白 (Vimentin)、N-钙黏蛋白 (N-cadherin), 以及 Snail、Slug 和 Twist 基因等标志物表达升高, 最终导致细胞的侵袭和迁移能力增强<sup>[15]</sup>。研究表明, EMT 过程是引发肺癌细胞侵袭和转移的重要机制<sup>[16]</sup>。EMT 是肺部慢性炎症、重塑和纤维化转变为肺癌过程中的重要调节剂<sup>[17]</sup>。OPN 通过诱导 EMT 促进肿瘤细胞转移, E-cad-

herin、N-cadherin 和 Vimentin 是 EMT 的重要分子标志物。

OPN 的过表达与肺癌组织中 EMT 的存在紧密相关。研究发现, 磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 和 MEK 抑制剂能够显著抑制肺癌细胞的 EMT 和生物学行为, 可能是通过改变 Vimentin 相关的细胞骨架<sup>[18]</sup>。有研究表明 OPN 与 E-cadherin 在 NSCLC 组织中呈显著负相关, OPN 与 Vimentin 呈正相关。OPN 表达水平与 NSCLC 患者术前淋巴结转移密切相关 ( $P=0.01$ ), 与术后复发及肺外器官转移相关 ( $P=0.03$ )<sup>[18]</sup>。

Sirtuin 1 (SIRT1) 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 依赖性脱乙酰酶, 在调节免疫代谢途径以影响免疫和炎症反应方面具有重要作用<sup>[19]</sup>。研究发现, OPN 通过激活 NF- $\kappa$ B 促进 NSCLC 细胞的 EMT 过程, SIRT1 过表达可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 活性来保护 NSCLC 细胞免受 OPN 诱导的 EMT 影响<sup>[20]</sup>。巨噬细胞刺激蛋白 (macrophage stimulating protein, MSP) 诱导的 EMT 依赖于 RON 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, Erk) 1-2 的磷酸化和活化。RON 是 c-MET 原癌基因家族的受体蛋白酪氨酸激酶<sup>[21]</sup>。敲除 RON 基因后, OPN 诱导的 E-cadherin 表达增加, 而 N-cadherin、 $\beta$ -连环蛋白、Slug 和 Twist 表达减少<sup>[22]</sup>。TGF- $\beta$  处理 A549 细胞后, EMT 的特征性分子 N-cadherin 和 Vimentin 均被上调, 而 E-cadherin 下调<sup>[14]</sup>, 促进肺肿瘤细胞的 EMT 过程, 最终增加肿瘤的侵袭性。因此, OPN 通过 TGF- $\beta$ 、PI3K、MEK、NF- $\kappa$ B 及 Erk 等细胞信号通路使细胞骨架蛋白发生改变, 促进 NSCLC 细胞的 EMT 过程。

## 3 OPN 在 NSCLC 进展中的作用

3.1 OPN 诱导 NSCLC 的侵袭和转移 目前不同 OPN 基因异构体的调控和精确功能尚不清楚, 最新的研究表明, OPN-SIs 可能促进肿瘤的侵袭和转移。总 OPN (tOPN) 可以促进白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤等血液疾病的进展, 诱导细胞黏附、侵袭、血管生成、细胞分化和髓外浸润。故 tOPN 可能成为血液系统肿瘤的生物标志物之一, 从而为治疗方案提供了潜在的预后靶点。Ferdowsi 等<sup>[23]</sup>的研究发现, 急性髓系白血病 (AML) 进行相应化疗后 OPN-b 和 OPN-c 水平显著升高。而且, NSCLC 中 OPN 过表达被认为是患者总生存期的一个独立预后因素, 与肺癌患者更具侵袭性的表型相关<sup>[24]</sup>。

MSP 是 RON 基因的特异性配体, MSP 也被称为肝细胞生长因子样蛋白, 主要由肝脏合成<sup>[25]</sup>。OPN 在肺癌细胞侵袭性的研究中发现, OPN 基因过表达, 可诱导 MSP 与 RON 结合导致受体酪氨酸磷酸化, 激活连环蛋白、Erk、Smad、NF- $\kappa$ B, 促进体外 SK-MES-1 肺癌细胞的侵袭和迁移能力增强<sup>[22]</sup>。敲除 RON 基因或使用 Ron 特异性抑制剂时 (MK803), A549 肺癌细胞的侵袭、迁移受到抑制。故 OPN 可通过激活 RON 酪氨酸激酶促进非小细胞肺癌细胞的侵袭性。Kaplan-Meier 生存分析和临床病理因素的多变量分析表明, RON 转录表达也是预测 NSCLC 患者总体生存率的独立因素<sup>[22]</sup>。

花姜酮 (zerumbone) 是一种从生姜根茎中分离出来的化

合物,具有抗炎、抗高血糖、抗氧化和抗动脉粥样硬化活性,用于治疗胃痛、牙痛、发烧和消化不良。研究发现,花姜酮通过抑制 NSCLC A549 细胞中的 FAK/AKT/ROCK 信号通路抑制 OPN 诱导的非小细胞肺癌的细胞侵袭<sup>[26]</sup>。北京大学第三医院收集 521 例肺癌患者的肿瘤标本进行免疫组织化学以筛查 ALK 基因,发现 14 例 (2.7%) 携带 ALK 融合基因,且 OPN 在 ALK 阳性的肺癌中显著过表达。OPN 过表达与伴有 ALK 融合基因的肺癌患者未接受靶向治疗的不良预后相关,PI3K/AKT/OPN 通路可成为侵袭性肺癌患者的潜在治疗靶点<sup>[27]</sup>。

尿激酶型纤溶酶原激活物系统(包括 uPA、uPAR 和 PAI-1)在肿瘤组织中表达上调。而 OPN 通过诱导 NF- $\kappa$ B 和激活 PI3K/AKT/IKK 信号通路促进 uPA 表达,从而上调前 MMP-2 增强肿瘤细胞的侵袭性和细胞外基质的降解。研究发现基线 PAI-1 血浆水平与 NSCLC 放射治疗后的预后结局呈正相关,而 uPA 和 uPAR 对患者的预后没有影响<sup>[28]</sup>。法国一项纳入 171 名原发性非小细胞肺癌患者的研究,发现 OPN 对原发切除的非小细胞肺癌的侵袭性具有促进作用,血小板反应蛋白(又称凝血酶敏感蛋白,thrombospondin, TSP), TSP-1 可抑制肿瘤的侵袭<sup>[29]</sup>。故 OPN 与尿激酶型纤溶酶原激活物系统和 TSP 的联合检测有助于对肿瘤的生存预测。

**3.2 OPN 参与 NSCLC 治疗中的耐药机制** 肿瘤耐药机制包括驱动基因改变、表观遗传改变和肿瘤异质性。NSCLC 靶向治疗中两种不同的耐药机制,即肿瘤细胞中靶向癌基因的变化(上靶抗性)和其他相关信号通路的变化(脱靶抗性)<sup>[30]</sup>。

研究表明,癌症分泌的细胞因子通过改变肿瘤微环境(TME)诱导化疗的耐药发生。OPN 介导 PI3K/AKT 信号通路的过度激活,导致 NSCLC 对抗化疗药物诱导的肿瘤细胞凋亡作用,进而促进顺铂产生耐药效应<sup>[31-33]</sup>。还有研究发现,用顺铂处理的条件培养基中 NSCLC 细胞的存活率因分泌 OPNc 而增加。OPNc 可通过向 TME 中的 NSCLC 细胞传递刺激信号来促进细胞存活,涉及细胞钙水平的激活以及随后活化 T 细胞核因子  $\kappa$ B(NFATc2) 的易位,最终抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平并减弱细胞凋亡。转录因子 SOX2 和谷胱甘肽过氧化物酶 8(GPX8)的上调可能是参与 OPNc/NFATc2 信号传导,这可能有助于 NSCLC 细胞中的 ROS 稳态<sup>[34]</sup>。因此,OPNc 是将刺激信号传递给相邻癌细胞并通过  $\text{Ca}^{2+}$ /NFATc2/ROS 信号传导对药理损伤产生适应性反应的潜在因素,因此这可能是改善 NSCLC 预后的新方法<sup>[34]</sup>。

OPN 在获得性 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 中过表达。分泌型 OPN 通过激活整合素  $\alpha$ v $\beta$ 3/FAK 通路产生 EGFR-TKI 耐药性。FAK 信号传导的抑制增加体外和体内 PC9 肺癌细胞对吉非替尼耐药细胞中的 EGFR-TKI。OPN 通过上调整合素  $\alpha$ v $\beta$ 3 的表达导致获得性 EGFR-TKI 耐药,激活下游 FAK/AKT 和 ERK 信号通路以促进 NSCLC 中的细胞增殖<sup>[35]</sup>。OPN 表达和 EGFR 磷酸化对第 1 代 TKI 疗效的体外研究揭示,NSCLC 细胞系 A549、H1299 和 PC9 的 OPN 水平与 TKI 的生长抑制作用呈正相关,OPN 还上调 EGFR 的磷酸化表达,进而增强肺腺癌(LUAD)细胞对吉非替尼的敏感性<sup>[36]</sup>。

研究发现 OPN 在 NSCLC 组织中上调,并且其过表达通过活化丝裂原激酶蛋白(MAPK)通路诱导非小细胞肺癌细胞增殖、迁移和侵袭。OPN 的过表达降低了 NSCLC 细胞通过上调 MAPK 通路相关蛋白对西妥昔单抗的作用<sup>[37]</sup>。这些结果表明 OPN 通过 MAPK 信号通路促进 NSCLC 细胞的恶性进展和介导化疗耐药性。OPN 表达水平作为判断肿瘤细胞对一线铂类化疗反应的潜在因素,以及作为预测肿瘤侵袭性的生物标志物。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)是 TME 的重要组成部分。研究发现, TOPN(TAM 来源的 OPN)通过影响免疫治疗耐药性、肿瘤血管生成以及肿瘤细胞存活的方式促进肿瘤进展,被认为是癌症治疗新的靶点<sup>[38]</sup>。Li 等<sup>[39]</sup>的研究表明 NSCLC 患者的肿瘤组织中 TOPN 和 PD-L1 表达之间呈正相关。TOPN 通过 NF- $\kappa$ B 通路调节 NSCLC 中 PD-L1 的表达,可作为免疫疗法的潜在独立生物标志物和生存预后目标<sup>[39]</sup>。

#### 4 OPN 作为 NSCLC 预后的生物标志物

近期研究发现,OPN 水平  $\geq 35$  ng/mL 可预测慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中肺癌的存在。因此血清 OPN 是一种潜在的肺癌预后生物标志物<sup>[40]</sup>。有研究采用 ELISA 法测定肺癌患者一线化疗前后的 OPN 水平,结果显示患者治疗前血清 OPN 水平显著高于健康对照组( $P < 0.001$ );血清 OPN 水平与疾病分期、肿瘤大小和淋巴结转移有关(分别为  $P = 0.012$ 、 $0.034$  和  $0.037$ )。一线化疗后血清 OPN 水平下降( $P = 0.019$ ),与治疗反应有关( $P = 0.011$ )。推测,血清 OPN 水平可作为总生存期的独立预测因子及肺癌患者治疗反应和生存率的潜在生物标志物<sup>[41]</sup>。

一项纳入 1 630 名 NSCLC 患者的荟萃分析表明,OPN 与总生存期 OS( $HR = 2.20, 95\% CI: 1.71 \sim 2.83, P = 0.001$ )和无病生存期 DFS( $HR = 2.11, 95\% CI: 1.62 \sim 2.74, P = 0.001$ )相关<sup>[42]</sup>。OPN 过表达与存在肿瘤 TNM 分期(III 和 IV)有关联( $OR = 2.57, 95\% CI: 1.61 \sim 4.11, P = 0.001$ )。Egger's test 表明 OS( $P = 0.062$ )和 DFS( $P = 0.740$ )没有发表偏倚。OPN 对 NSCLC 的生存具有重要的预测价值。Cox 风险回归分析进一步证实,在血清 OPN 水平高于 37.7 ng/mL 时其预测死亡精度最佳<sup>[43]</sup>。

#### 5 小结与展望

OPN 含有包括 RGD 和 SVVYGLR 序列在内的许多结构位点,以及这些结构位点通过与其受体整合素家族和 CD44 及其变体的结合参与 NSCLC 细胞的 EMT 过程促进 NSCLC 的发生。OPN 介导 NF- $\kappa$ B、PI3K/AKT 及 MAPK 等信号通路,促进 NSCLC 的侵袭性。OPN 与肺癌患者的淋巴结转移、切除后复发/转移以及预后有关。OPN 可以通过影响 TME 而发挥化疗药物耐药作用,因此深入研究 OPN 在 NSCLC 的发展过程中所发挥的作用,未来有望成为肺癌治疗新的药物靶点。但是目前对于 OPN 在 NSCLC 方面的研究还不够深入,特别是 OPN 在促进肿瘤侵袭和耐药机制过程中所参与的细胞信号通路尚不明确,需继续深入探讨其具体机制,为改善晚期肺癌患者的临床预后提供干预靶点和方法参考。

利益冲突 无

## 参考文献

- [1] Shirakawa K, Sano M. Osteopontin in cardiovascular diseases [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 1047.
- [2] 吴丹, 辛慧, 关硕, 等. 促甲状腺激素和 OPN 检测在甲减合并动脉粥样硬化患者中的临床意义 [J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(9): 1158-1162.
- Wu D, Xin H, Guan S, et al. Study on the clinical significance of thyroid - stimulating hormone and OPN in patients with hypothyroidism complicated with atherosclerosis [J]. *J Trop Med*, 2021, 21(9): 1158-1162.
- [3] Ho NT, Lin SW, Lee YR, et al. Osteopontin splicing isoforms contribute to endometriotic proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition in endometrial epithelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15328.
- [4] Slack RJ, MacDonald SJF, Roper JA, et al. Emerging therapeutic opportunities for integrin inhibitors [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(1): 60-78.
- [5] Yang DW, Liu Y, Bai CX, et al. Epidemiology of lung cancer and lung cancer screening programs in China and the United States [J]. *Cancer Lett*, 2020, 468: 82-87.
- [6] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [7] Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin [J]. *Clin Biochem*, 2018, 59: 17-24.
- [8] Anborgh PH, Mutrie JC, Tuck AB, et al. Role of the metastasis-promoting protein osteopontin in the tumour microenvironment [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(8): 2037-2044.
- [9] Fnu G, Agrawal P, Kundu GC, et al. Structural constraint of osteopontin facilitates efficient binding to CD44 [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(6): 813.
- [10] 覃月超, 袁小林, 曲范杰. 骨桥蛋白对胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响 [J]. *中国医药导报*, 2022, 19(6): 21-24.
- Qin YC, Yuan XL, Qu FJ. Effect of osteopontin on proliferation, invasion and migration of gastric cancer cells [J]. *China Med Her*, 2022, 19(6): 21-24.
- [11] Hao CC, Cui YX, Lane J, et al. Distinctive prognostic value and cellular functions of osteopontin splice variants in human gastric cancer [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1820.
- [12] Zhao B, Sun TM, Meng FJ, et al. Osteopontin as a potential biomarker of proliferation and invasiveness for lung cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(7): 1061-1070.
- [13] Silva GR, Santos Mattos D, Bastos ACF, et al. Osteopontin-4 and Osteopontin-5 splice variants are expressed in several tumor cell lines [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(10): 8339-8345.
- [14] Huang J, Chang SY, Lu YB, et al. Enhanced osteopontin splicing regulated by RUNX2 is HDAC-dependent and induces invasive phenotypes in NSCLC cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 306.
- [15] Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3): 212-226.
- [16] Kariya Y, Oyama M, Suzuki T, et al.  $\alpha\beta 3$  Integrin induces partial EMT independent of TGF- $\beta$  signaling [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 490.
- [17] Shukla S, Ward C. Mechanistic insights on EMT and smoking-related COPD [J]. *Stem Cell Rev and Rep*, 2021, 17(4): 1503-1504.
- [18] Shi L, Hou JY, Wang L, et al. Regulatory roles of osteopontin in human lung cancer cell epithelial-to-mesenchymal transitions and responses [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(7): e486.
- [19] Isaacs-Ten A, Moreno-Gonzalez M, Bone C, et al. Metabolic regulation of macrophages by SIRT1 determines activation during cholestatic liver disease in mice [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(4): 1019-1039.
- [20] Li XJ, Jiang ZX, Li XM, et al. SIRT1 overexpression protects non-small cell lung cancer cells against osteopontin-induced epithelial-mesenchymal transition by suppressing NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 1157-1171.
- [21] Faham N, Welm AL. RON signaling is a key mediator of tumor progression in many human cancers [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2016, 81: 177-188.
- [22] Hao CC, Cui YX, Chang SY, et al. OPN promotes the aggressiveness of non-small-cell lung cancer cells through the activation of the RON tyrosine kinase [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18101.
- [23] Ferdowsi S, Ghaffari SH, Shiraji ST, et al. Investigation of the Osteopontin isoforms expression in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Med Oncol*, 2021, 38(9): 102.
- [24] Ouyang XP, Huang YM, Jin X, et al. Osteopontin promotes cancer cell drug resistance, invasion, and lactate production and is associated with poor outcome of patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 5933-5941.
- [25] Jeong BC, Oh SH, Lee MN, et al. Macrophage-stimulating protein enhances osteoblastic differentiation via the receptor d'Origine nantais receptor and extracellular signal-regulated kinase signaling pathway [J]. *J Bone Metab*, 2020, 27(4): 267-279.
- [26] Kang CG, Lee HJ, Kim SH, et al. Zerumbone suppresses osteopontin-induced cell invasion through inhibiting the FAK/AKT/ROCK pathway in human non-small cell lung cancer A549 cells [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(1): 156-160.
- [27] Ji XL, Liu Y, Mei F, et al. SPP<sub>1</sub> overexpression is associated with poor outcomes in ALK fusion lung cancer patients without receiving targeted therapy [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14031.
- [28] Ostheimer C, Evers C, Bache M, et al. Prognostic implications of the co-detection of the urokinase plasminogen activator system and osteopontin in patients with non-small-cell lung cancer undergoing radiotherapy and correlation with gross tumor volume [J]. *Strahlenther Onkol*, 2018, 194(6): 539-551.
- [29] Rouanne M, Adam J, Goubar A, et al. Osteopontin and thrombospondin-1 play opposite roles in promoting tumor aggressiveness of primary resected non-small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 483.
- [30] Liu WJ, Du Y, Wen R, et al. Drug resistance to targeted therapeutic strategies in non-small cell lung cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2020,

- 206; 107438.
- [31] 刘迪, 龙谦, 罗猛, 等. 骨桥蛋白介导 PI3K/AKT 通路促进非小细胞肺癌顺铂耐药[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2020, 49(1): 17-23.  
Liu D, Long Q, Luo M, et al. Promotion of cisplatin resistance by osteopontin through mediation of PI3K/AKT pathway in non-small cell lung cancer[J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2020, 49(1): 17-23.
- [32] 刘睿, 刘晓霞, 霍忠超. 氧化应激在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2021, 34(8): 1117-1119, 1124.  
Liu R, Liu XX, Huo ZC. Research progress of oxidative stress in non-small cell lung cancer[J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(8): 1117-1119, 1124.
- [33] 余涛, 俞万钧, 王华英. PI3K/AKT 信号通路在非小细胞肺癌中作用的研究进展[J]. 中国临床研究, 2021, 34(2): 248-250, 254.  
Yu T, Yu WJ, Wang HY. Research progress of PI3K/AKT signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(2): 248-250, 254.
- [34] Huang J, Hu M, Niu H, et al. Osteopontin isoform c promotes the survival of cisplatin-treated NSCLC cells involving NFATc2-mediated suppression on calcium-induced ROS levels [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 750.
- [35] Fu YL, Zhang Y, Lei Z, et al. Abnormally activated OPN/integrin  $\alpha$ V $\beta$ 3/FAK signalling is responsible for EGFR-TKI resistance in EGFR mutant non-small-cell lung cancer[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 169.
- [36] Wang YJ, Wang QW, Yu DH, et al. Osteopontin improves sensitivity to tyrosine kinase inhibitor in lung adenocarcinoma *in vitro* by promoting epidermal growth factor receptor phosphorylation[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(11): 3245-3254.
- [37] Cui J, Wang J, Lin C, et al. Osteopontin mediates cetuximab resistance via the MAPK pathway in NSCLC cells[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 10177-10185.
- [38] Tan YY, Zhao L, Yang YG, et al. The role of osteopontin in tumor progression through tumor-associated macrophages[J]. Front Oncol, 2022, 12: 953283.
- [39] Li Y, Liu HL, Zhao YJ, et al. Tumor-associated macrophages (TAMs)-derived osteopontin (OPN) upregulates PD-L1 expression and predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Thorac Cancer, 2021, 12(20): 2698-2709.
- [40] Petta V, Loukides S, Kostikas K, et al. Serum osteopontin in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: does the co-existence make the difference? [J]. J Thorac Dis, 2018, 10(2): 740-748.
- [41] Xu CH, Yuan Q, Wang W, et al. Prognostic significance of serum osteopontin levels in small cell lung cancer[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 235.
- [42] Wang Y, Yang J, Liu H, et al. The association between osteopontin and survival in non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis of 13 cohorts[J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 3513-3521.
- [43] Carbone F, Grossi F, Bonaventura A, et al. Baseline serum levels of osteopontin predict clinical response to treatment with nivolumab in patients with non-small cell lung cancer[J]. Clin Exp Metastasis, 2019, 36(5): 449-456.

收稿日期: 2022-11-11 修回日期: 2023-01-18 编辑: 王海琴

(上接第 831 页)

- [37] Le XN, Sakai H, Felip E, et al. Tepotinib efficacy and safety in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: outcomes in patient subgroups from the VISION study with relevance for clinical practice [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(6): 1117-1126.
- [38] F Smit E, Dooms C, Raskin J, et al. INSIGHT 2: a phase II study of tepotinib plus osimertinib in MET-amplified NSCLC and first-line osimertinib resistance[J]. Future Oncol, 2022, 18(9): 1039-1054.
- [39] Sequist LV, Han JY, Ahn MJ, et al. Osimertinib plus Savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(3): 373-386.
- [40] Robichaux JP, Elamin YY, Vijayan RSK, et al. Pan-cancer landscape and analysis of ERBB2 mutations identifies poziotinib as a clinically active inhibitor and enhancer of T-DM1 activity [J]. Cancer Cell, 2019, 36(4): 444-457.e7.
- [41] Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 386(3): 241-251.
- [42] Mazieres J, Lafitte C, Ricordel C, et al. Combination of trastuzumab, pertuzumab, and docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring HER2 mutations: results from the IFCT-1703 R2D2 trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(7): 719-728.
- [43] Zhou C, Li X, Wang Q, et al. Pyrotinib in HER2-mutant advanced lung adenocarcinoma after platinum-based chemotherapy: a multicenter, open-label, single-arm, phase II study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(24): 2753-2761.
- [44] Song Z, Lv D, Chen SQ, et al. Pyrotinib in patients with HER2-amplified advanced non-small cell lung cancer: a prospective, multicenter, single-arm trial [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(3): 461-467.
- [45] Ai XH, Song ZB, Jian H, et al. Pyrotinib combined with thalidomide in advanced non-small-cell lung cancer patients harboring HER2 exon 20 insertions (PRIDE): protocol of an open-label, single-arm phase II trial [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1033.
- [46] Elamin YY, Robichaux JP, Carter BW, et al. Poziotinib for patients with HER2 exon 20 mutant non-small-cell lung cancer: results from a phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(7): 702-709.
- [47] Le X, Cornelissen R, Garassino M, et al. Poziotinib in non-small-cell lung cancer harboring HER2 exon 20 insertion mutations after prior therapies: ZENTH20-2 trial [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(7): 710-718.

收稿日期: 2022-12-03 修回日期: 2023-01-07 编辑: 王宇