

[3] Lee SM, Park CM, Paeng JC, et al. Accuracy and predictive features of FDG-PET/CT and CT for diagnosis of lymph node metastasis of T1 non-small-cell lung cancer manifesting as a subsolid nodule[J]. Eur Radiol, 2012, 22(7):1556-1563.

[4] 刘振华, 徐美金. 恶性肿瘤研究的现状和对策[J]. 人民军医, 2002, 45(5):269-270.

[5] Qi D, Berger AJ. Chemical concentration measurement in blood serum and urine samples using liquid-core optical fiber Raman spectroscopy[J]. Appl Opt, 2007, 46(10):1726-1734.

[6] Fleischmann M, Hendra PJ, McQuillan AJ. Raman spectra of pyridine absorbed at Silver electrode[J]. Chem Phys Lett, 1974, 26(2):163-166.

[7] Han HW, Yan XL, Ban G, et al. Surface-Enhanced Raman spectra analysis of serum from diabetes mellitus and complication[J]. Acta Optica Sinica, 2010, 30(1):102-104.

[8] 刘仁明, 自兴发, 武延春, 等. 二维纳米结构银膜表面增强拉曼散射基底的制备与研究[J]. 中国激光, 2009, 36(10):2657-2661.

[9] 叶慧帆, 王艳云, 刘力山, 等. 卵巢癌患者血清的拉曼光谱研究初探[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(12):2309-2310, 2301.

[10] 潘建基, 陈奇松, 黄伟, 等. 血清拉曼光谱检测在鼻咽癌早期诊断中的应用价值研究[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(9):708-712.

[11] 刘仁明, 刘瑞明, 武延春, 等. 基于新型 NIR-SERS 基底的肝癌血清 NIR-SERS 光谱研究[J]. 光学学报, 2011, 31(6):277-282.

[12] 冯尚源, 潘建基, 伍严安, 等. 基于 SERS 技术结合多变量统计分析胃癌患者血浆拉曼光谱[J]. 中国科学(生命科学), 2011, 41(7):550-557.

[13] 乔世宝, 康颐璞, 司民真. 人血红细胞在纳米银膜上的表面增强拉曼光谱研究[J]. 光散射学报, 2010, 22(2):133-136.

[14] 周雪, 陈光意, 张建民, 等. 应用血红蛋白的拉曼光谱进行食管癌诊断的研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2013, 33(11):2989-2992.

[15] 熊洋, 司民真, 高飞, 等. 基于 NIR-SERS 技术分析宫颈癌氧合血红蛋白拉曼光谱[J]. 中国激光, 2015, 42(1):332-341.

[16] 熊洋, 李云涛, 郭燕, 等. 结合多变量统计分析肝癌患者氧合血红蛋白 SERS 光谱[J]. 光谱学与光谱分析[J], 2012, 32(9):2427-2432.

(收稿日期:2016-05-08 修回日期:2016-08-06)

• 综 述 • doi:10.3969/j. issn. 1671-8348. 2016. 32. 039

骨膜蛋白在肿瘤中的作用研究进展\*

赵佐芳<sup>1</sup>, 刘 英<sup>2</sup>综述, 王大庆<sup>3△</sup>审校

(1. 川北医学院眼视光学系, 四川南充 637000; 2. 川北医学院口腔医学系, 四川南充 637000; 3. 川北医学院附属医院眼科, 四川南充 637000)

[关键词] 骨膜蛋白; 肿瘤; 上皮-间质转化 [中图分类号] R735 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2016)32-4581-04

骨膜蛋白(perioestin, POSTN 或 PN)最早是 Takeshita 等<sup>[1]</sup>在鼠成骨细胞系 MC3T3-E1 的 cDNA 文库中通过减法杂交和微分筛选技术发现和鉴定的一种新型骨黏附分子, 主要由成骨细胞及其前体分泌产生并在骨形成中起重要作用, 被称为成骨细胞特异性因子 2(osteoblast-specific factor-2, OSF-2)。由于它在骨膜和牙周韧带定位表达及其在骨和牙齿的形成和结构维持中扮演重要角色, 故被命名为“骨膜蛋白”<sup>[2]</sup>。

骨膜蛋白为含有 811 个氨基酸残基的蛋白质, 相对分子质量约为 90.2×10<sup>3</sup>, 主要是由成骨细胞及其前体分泌产生的, 后来发现也可由肿瘤细胞及肿瘤间质细胞分泌<sup>[3]</sup>。骨膜蛋白属于成束蛋白家族成员, 虽与昆虫细胞黏附分子成束蛋白 1(fasciclin I)具有同源性蛋白结构, 但没有糖基磷脂酰基醇脂质膜锚定点, 是一种分泌性的细胞外基质蛋白<sup>[1]</sup>。它包含 NH<sub>2</sub>-末端信号肽序列、半胱氨酸结构域、特征性的 4 个同源重复结构域和亲水性的 COOH-结构域四部分结构; 其中氨基端结构高度保守, 通过同源重复结构(FAS 结构域)绑定细胞质

膜整合素参对细胞功能进行调节, 羧基端存在同型异构, 通过黏合细胞外基质蛋白(ECM)调节细胞外基质的组成与相互作用<sup>[4]</sup>。

1 人骨膜蛋白的分布、功能与调节因子

人骨膜蛋白含有 836 个氨基酸残基, 相对分子质量约为 93.3×10<sup>3</sup>, 基因约为 36 kb, 定位于染色体 13q13.3, 与鼠的氨基酸同源性约为 89.2%, 具有高度保守性。目前发现的人类组织中骨膜蛋白共有 8 种同源异构体, 其不同的表达方式与人体组织的发育<sup>[5]</sup>和某些肿瘤的发生发展<sup>[6]</sup>密切相关。Tilman 等<sup>[7]</sup>发现骨膜蛋白在人体多种正常组织中表达, 表达量可能与组织纤维原细胞数量呈正相关, 如人外周血和脾脏极低表达, 唾液腺和胸腺低表达, 皮肤、乳腺和卵巢高表达且波动性显著, 而胰腺、肝脏、淋巴结、肺、结肠的组织表达较均匀。在功能上, 骨膜蛋白不仅参与了骨、牙齿、心脏等组织的形成与结构的维持, 还在体内机械应力增加时, 获得性地高表达于富含胶原纤维的结缔组织, 促进组织损伤修复与重塑, 参与了人体的病理

\* 基金项目:四川省教育厅重点项目(14ZA0189)。 作者简介:赵佐芳(1986-), 在读硕士, 主要从事眼肿瘤与眼表疾病研究。 △ 通讯作者, E-mail: wdqll@qq.com。

生理过程<sup>[8]</sup>。它作为一种独特的细胞外基质蛋白,可与整合素  $\alpha\text{v}\beta 1$ 、 $\alpha\text{v}\beta 3$  和  $\alpha\text{v}\beta 5$  等结合,募集上皮细胞生长因子受体,激活 FAK 和 Akt/PKB 介导的信号转导,调节细胞的黏附、扩散及生存能力。目前研究发现参与上调 periostin 的 mRNA 表达、促进 periostin 分泌的因子较多,骨形态发生蛋白(BMP-2)可上调成骨细胞 periostin 的 mRNA 表达<sup>[9]</sup>,转化生长因子  $\beta_1$  ( $\text{TGF-}\beta_1$ )<sup>[10]</sup>、转化生长因子  $\beta_2$  ( $\text{TGF-}\beta_2$ )<sup>[11]</sup> 可诱导 periostin 分泌,血小板源性生长因子(PDGF-aa、PDGF-bb)、成纤维细胞因子(aFGF、bFGF)、血管紧张素 II (Ang II) 均可促进胰腺星形细胞分泌 periostin<sup>[12]</sup>,以及 Twist、IL-3、IL-4 等炎性趋化因子可以促进 periostin 的分泌<sup>[13]</sup>。相反,仅发现 1,25-二羟胆骨化醇、表皮生长因子等可下调 MC3T3-E1 细胞和血清中 perriostin 的 mRNA 表达。

2 骨膜蛋白在肿瘤中的作用

近年来的研究表明,骨膜蛋白在多种肿瘤中表达,尤其是在肿瘤间质中广泛表达,与其在正常组织中表达有显著差异,被认为与恶性肿瘤的发生发展密切相关<sup>[14]</sup>。

2.1 骨膜蛋白在肿瘤中的来源与表达 骨膜蛋白是一种分泌性蛋白,参与细胞外基质蛋白的组成,在肿瘤组织中主要来源于肿瘤间质成分。2007 年,Erkan 等<sup>[12]</sup>发现在胰腺导管腺癌(PDAC)原发肿瘤及转移灶中的间质细胞产生骨膜蛋白,次年 Fukushima 等<sup>[15]</sup>通过免疫组化染色方法也证实了在 PDAC 中 PN 定位表达于癌周间质,并且通过原位杂交技术证实这种成分间质中的梭形细胞。有研究对结肠癌组织间质中分泌 PN 的梭形细胞进行鉴定,结果表明 PN 来源于癌或肿瘤相关成纤维细胞<sup>[16-17]</sup>;Bakhtyar 等<sup>[18]</sup>也通过检测活化的成纤维细胞特异性标记物—— $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA),在肾透明细胞癌组织中发现骨膜蛋白并非来源于肿瘤细胞,而来源于这种活化的成纤维细胞,并且通过一种蛋白激酶激活该细胞和促进癌细胞黏附。在上皮性卵巢癌的研究中也认为骨膜蛋白主要来源于肿瘤间质中活化的成纤维细胞,即癌或肿瘤相关成纤维细胞<sup>[19]</sup>。也有部分学者发现在恶性黑色素瘤<sup>[7]</sup>、恶性胸膜间皮瘤<sup>[20]</sup>等肿瘤中的肿瘤细胞表达骨膜蛋白,这可能与肿瘤细胞间质化出现骨膜蛋白异位表达的现象有关。

在肿瘤组织中骨膜蛋白除了表达于肿瘤细胞或间质细胞,还存在于细胞周围的组织液中并有重要意义。早在 2002 年,Gillan 等<sup>[21]</sup>就发现骨膜蛋白可在上皮性卵巢癌(EOC)患者腹水中积聚,而且 Soltermann 等<sup>[3]</sup>在肺癌患者胸腔积液中也检测到了 POSTN 的表达。国内外研究已表明多种恶性肿瘤患者血清中有骨膜蛋白的表达且其水平与肿瘤分期、转移、术后复发率及存活率等存在相关性。

2.2 骨膜蛋白在肿瘤中的作用机制

2.2.1 骨膜蛋白与肿瘤细胞的生长、增殖 肿瘤细胞常常处于缺血、低氧等营养不良环境中,还必须要抵抗机体产生的各种抗肿瘤因子,肿瘤细胞仍然能够迅速的生长增殖,甚至发生转移。研究者们发现,在这样恶劣的条件下,骨膜蛋白能够维持肿瘤细胞的生存并促进其增殖。在肺癌细胞系 A549 的体外肿瘤应力学微环境和肿瘤低氧微环境模拟实验的结果显示,骨膜蛋白可能是肿瘤生长的正调节因子,通过激活 Akt/PKB 通路促进了 A549 细胞的存活<sup>[22-23]</sup>。Bao 等<sup>[24]</sup>研究结肠癌时发现骨膜蛋白可通过整合素  $\alpha\text{v}\beta 3$  激活 Akt/PKB 通路来增加肿瘤细胞的存活力,减少应力诱导的细胞凋亡。

2.2.2 骨膜蛋白促进肿瘤细胞间质化 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞极性的缺

失和间质细胞形态及功能特征的获得,是多细胞生物胚胎发育期中的基本生理过程,在肿瘤发生发展的过程中也常常发生,而且越来越多的基因和信号通路在这两个过程中被发现<sup>[25]</sup>。早在 2002 年就有研究表明,EMT 过程主要负责原发肿瘤上皮细胞的去分化程序和播散转移定植网点,导致肿瘤恶性程度的增加<sup>[26]</sup>。肿瘤细胞间质化表现为特征性的细胞间质蛋白表达上调,如骨膜蛋白(periestin)、波形蛋白(vimentin)、纤连蛋白(fibronectin)、N-钙粘蛋白(N-cadherin)等,而上皮标记蛋白下调,如 E-钙粘蛋白(E-cadherin)<sup>[27]</sup>。骨膜蛋白不仅是 EMT 过程的标志物还是这个过程的感应器,它的表达会伴随着波形蛋白、纤连蛋白、N-钙粘蛋白、MMP-9 等蛋白的异常表达。Yan 等在研究无转移的 293T 细胞系体内实现中发现,骨膜蛋白通过整合素  $\alpha\text{v}\beta 5$  交互作用与 EGFR 结合来改变肿瘤细胞形态、黏附能力及分化程度以促进肿瘤细胞的侵袭转移;这一结果得到整合素  $\alpha\text{v}\beta 5$  抗体、EGFR 抑制剂锁定骨膜蛋白反面证实<sup>[28]</sup>。

2.2.3 骨膜蛋白促进肿瘤中的血管生成 肿瘤新生血管的产生为肿瘤生长进展提供营养来源,是肿瘤的一个特征性表现,近期研究表明骨膜蛋白对此有促进作用。Shao 等<sup>[29]</sup>在乳腺癌研究中发现异常高表达的骨膜蛋白能通过粘着斑激酶(FAK)介导的信号通路上调血管内皮生长因子受体表达来促进癌组织中血管生成。为进一步研究骨膜蛋白与肿瘤的作用机制,Orecchia 等<sup>[30]</sup>在人黑色素瘤的动物模型中利用单克隆抗体阻断骨膜蛋白与整合素  $\alpha\text{v}\beta 3$  和  $\alpha\text{v}\beta 5$  结合位点,证实了骨膜蛋白促进肿瘤生长和血管生成过程。随后在头颈部鳞状细胞癌研究中发现,骨膜蛋白上调肿瘤细胞分泌血管内皮细胞生长因子 C(VEGF-C)通过蛋白激酶促进肿瘤的淋巴血管形成<sup>[31]</sup>,丰富的新生血管形成使生长迅速肿瘤营养充足,侵袭转移能力明显增强。

2.2.4 骨膜蛋白诱导肿瘤细胞的转移定植 骨膜蛋白是在肿瘤细胞转移定植远处器官过程中非常重要的一种细胞外基质蛋白<sup>[17]</sup>,通过多种信号通路和途径参与和促进肿瘤的转移。首先,骨膜蛋白能诱导并维持肿瘤细胞的干细胞性能,促使具有干性的这部分肿瘤细胞启动转移定植过程<sup>[32]</sup>。2010 年,Vermeulen 等<sup>[33]</sup>对结肠癌的研究结果显示,骨膜蛋白激活的 Wnt 对正常结肠干细胞和结肠癌干细胞的干性维持都有重要作用,通过 Wnt 信号通路可以识别筛选肿瘤细胞中的 CSC,而且 CSC 与周围细胞相互作用维持高的 Wnt 活性,并使已经分化的肿瘤细胞的 Wnt 信号通路激活从而恢复细胞的增殖性和致瘤性,该结论也得到了 Malanchi 等<sup>[34]</sup>的进一步研究证实。其次,骨膜蛋白在肿瘤细胞转移定植远处器官形成壁龛的过程中是一种重要的组成成分,主要发挥黏附作用,通过增强 Wnt 细胞通路维持 CSC 的存活和充当 CSC 与壁龛的桥梁促进转移的定植,并保护肿瘤细胞免受机体中各种免疫细胞及免疫因子的攻击<sup>[35]</sup>。而且,骨膜蛋白在肿瘤细胞转移定植后转移灶血管生成中也发挥重要作用,为肿瘤的扩散提供了支撑。

2.3 骨膜蛋白在肿瘤治疗中的应用 大量的研究已表明,骨膜蛋白高表达于多种肿瘤,尤其是转移性恶性肿瘤,包括乳腺癌、卵巢癌、肺癌、结肠癌、头颈部鳞癌、胰腺癌、前列腺癌、成神经细胞瘤及甲状腺癌等,如前所述它为肿瘤的生长、转移、发展提供了一个适宜的微环境,参与了肿瘤血管生成、促进细胞独立增殖、逃避细胞凋亡并使细胞再进入细胞周期等机制,因此靶向抑制骨膜蛋白的表达成为治疗肿瘤的可能策略。2011 年,Wang 等<sup>[36]</sup>就对抗肿瘤血管生成治疗提出了思索,考虑到骨膜蛋白对肿瘤血管生成的重要作用,从骨膜蛋白入手研究抗

血管生成抑制剂,对临床肿瘤的治疗有重要意义。同年,Orecchia 等<sup>[30]</sup>在证实骨膜蛋白促进肿瘤生长和血管生成的研究过程中已研制出有效的能阻断骨膜蛋白第 2 个同源重复结构的单克隆抗体 OC-20。Lee 等<sup>[37]</sup>在骨膜蛋白相关拮抗因子的研究中首次研制出一种经过修饰的核酸适体,即 PNDA-3,它能特异性地绑定骨膜蛋白的第 3 个或第 4 个同源重复结构域(FAS 结构),从而阻挡了骨膜蛋白与细胞表面受体的相互作用,导致整合素  $\alpha\beta 3$  和  $\alpha\beta 5$  依赖的信号通路激活受阻及相关下游信号通路活动减弱,以致肿瘤细胞存活、黏附、迁移和转移定植的作用受到强烈抑制,甚至肿瘤周围细胞也受到影响。该研究在小鼠体内体外模型中都得到证实,而且通过给小鼠静脉注射 Cy3 标记的 PNDA-3,分析时间与荧光信号强度分布关系,发现 Cy3 标记的 PNDA-3 能够在肿瘤区域维持一段时间的强荧光信号,这位对肿瘤转移的无创定位提供了新方法依据,而且可以利用 PNDA-3 在肿瘤内的长时间停留,将其搭载上抗癌药物来增加抗癌疗效。英美韩澳等多国研究者合作新近发现了 6 种高纯度的单克隆抗体(mAbs)<sup>[38]</sup>,能特异性识别人和鼠的骨膜蛋白并抑制骨膜蛋白与整合素  $\alpha\beta 3$  的结合,而且其中两种 mAbs,即 MPB4B1 和 MPC5B4,被证实能抑制骨膜蛋白介导的人内皮细胞集落形成细胞迁移。这种具有特异性、敏感性的骨膜蛋白抗体不仅能应用于阻断骨膜蛋白功能发挥抗肿瘤细胞生物特性的作用,还可以对肿瘤患者体内骨膜蛋白表达进行检测以评估肿瘤大小、淋巴结转移等状态,作为一个强有力的预后指标。

另一个骨膜蛋白的抗癌探究点是在基因表达调控方面。p73 属于 p53 超家族成员,最为一种特殊的转录因子,能授予细胞侵入性表型,在胶质母细胞瘤的研究中发现,p73 与骨膜蛋白之间存在一个完整的 p73/POSTN 轴,它通过直接激活肿瘤细胞 POSTN 的表达使细胞侵袭性表型显著<sup>[39]</sup>。Landré 等<sup>[40]</sup>在研究中采用染色质免疫沉淀反应和受体试验表明,骨膜蛋白是 TAp73 的一种转录目标蛋白,在肿瘤生长转移中扮演重要角色,当剔除 p73 下调 POSTN 表达将显著减少肿瘤的侵入与化疗抵抗。Lister 等<sup>[40]</sup>的最新研究发现受启动子管理的一些非编码的反义小 RNA 可以诱导骨膜蛋白转录基因沉默,最终导致细胞活性的丧失,这表明细胞活性和转移性可以通过转录和表观遗传调节控制骨膜蛋白表达来实现,为控制癌细胞的生长与扩散开辟了新的靶向。

### 3 展 望

随着人们对骨膜蛋白在肿瘤中的深入研究,它的细胞来源逐渐明确到肿瘤间质相关成纤维细胞,作用的机制和方式也越来越明确,在动物模型中也初步实现了针对骨膜蛋白的抗肿瘤治疗方法。相信经过研究者们不懈努力,进一步全面认识骨膜蛋白及其相关因素在肿瘤中的作用机制,人类攻克肿瘤的目标终将实现。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Soltermann A,Ossola R,Kilgus-Hawelski S,et al. N-glycoprotein profiling of lung adenocarcinoma pleural effusions by shotgun proteomics[J]. Cancer,2008,114(2):124-133.
- [4] Norris RA,Damon B,Mironov V,et al. Periostin regulates collagen fibrillogenesis and the biomechanical properties of connective tissues[J]. J Cell Biochem,2007,101(3):695-711.
- [5] Morra L,Rechsteiner M,Casagrande S,et al. Characterization of periostin isoform pattern in non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer,2012,76(2):183-190.
- [6] Kim CJ,Isono T,Tambe Y,et al. Role of alternative splicing of periostin in human bladder carcinogenesis[J]. Int J Oncol,2008,32(1):161-169.
- [7] 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(1):1-13.
- [8] 郝敏,林江涛. 骨膜蛋白的生物学功能及其在呼吸领域的研究进展[J]. 国际呼吸杂志,2015,35(1):70-73.
- [9] 王贺,赵旭,孙莹,等. 骨膜蛋白在伤口愈合作用的研究进展[J]. 医学美学美容(中旬刊),2014,(6):585-586.
- [10] Karlan BY,Dering J,Walsh C,et al. POSTN/TGFBI-associated stromal signature predicts poor prognosis in serous epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol,2014,132(2):334-342.
- [11] Qin X,Yan M,Zhang J,et al. TGFβ3-mediated induction of Periostin facilitates head and neck cancer growth and is associated with metastasis[J]. Sci Rep,2016,6(1):20587.
- [12] Erkan M,Kleeff J,Gorbachevski A,et al. Periostin creates a tumor-supportive microenvironment in the pancreas by sustaining fibrogenic stellate cell activity[J]. Gastroenterology,2007,132(4):1447-1464.
- [13] 张艳. Periostin 与肿瘤相关性的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2011,16(4):374-378.
- [14] Conway SJ,Izuhara K,Kudo Y,et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease[J]. Cell Mol Life Sci,2014,71(7):1279-1288.
- [15] Fukushima N,Kikuchi Y,Nishiyama T,et al. Periostin deposition in the stroma of invasive and intraductal neoplasms of the pancreas[J]. Mod Pathol,2008,21(8):1044-1053.
- [16] Kikuchi Y,Kashima TG,Nishiyama T,et al. Periostin is expressed in pericryptal fibroblasts and cancer-associated fibroblasts in the colon[J]. J Histochem Cytochem,2008,56(8):753-764.
- [17] Kikuchi Y,Kunita A,Iwata C,et al. The niche component periostin is produced by cancer-associated fibroblasts, supporting growth of gastric cancer through ERK activation[J]. Am J Pathol,2014,184(3):859-870.
- [18] Bakhtyar N,Wong N,Kapoor A,et al. Clear cell renal cell carcinoma induces fibroblast-mediated production of stromal periostin[J]. Eur J Cancer,2013,49(16):3537-3546.

- [19] Choi KU, Yun JS, Lee IH, et al. Lysophosphatidic acid-induced expression of periostin in stromal cell; Prognostic relevance of periostin expression in epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(2): 332-342.
- [20] Schramm A, Opitz I, Thies S, et al. Prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition in malignant pleural mesothelioma[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(3): 566-572.
- [21] Gillan L, Matei D, Fishman DA, et al. Periostin secreted by epithelial ovarian carcinoma is a ligand for V $\beta$ 3 and V $\beta$ 5 integrins and promotes cell motility[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(18): 5358-5364.
- [22] Ma D, Lu H, Xu L, et al. Mechanical loading promotes Lewis lung cancer cell growth through periostin[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2009, 45(8): 467-472.
- [23] Ouyang GL, Liu M, Ruan K, et al. Upregulated expression of periostin by hypoxia in non-small-cell lung cancer cells promotes cell survival via the Akt/PKB pathway[J]. *Cancer Lett*, 2009, 281(2): 213-219.
- [24] 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.
- [25] Kang Y, Massague J. Epithelial-mesenchymal transitions: twist in development and metastasis[J]. *Cell*, 2004, 118(3): 277-279.
- [26] Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(6): 442-454.
- [27] Morra L, Moch H. Periostin expression and epithelial-mesenchymal transition in cancer: a review and an update[J]. *Virchows Arch*, 2011, 459(5): 465-475.
- [28] Yan W, Shao R. Transduction of a mesenchyme-specific gene periostin into 293T cells induces cell invasive activity through epithelial-mesenchymal transformation[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(28): 19700-19708.
- [29] 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.
- [30] Orecchia P, Conte R, Balza E, et al. Identification of a novel cell binding site of periostin involved in tumour growth[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(14): 2221-2229.
- [31] Kudo Y, Iizuka S, Yoshida M, et al. Periostin directly and indirectly promotes tumor lymphangiogenesis of head and neck cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e44488.
- [32] Sampieri K, Fodde R. Cancer stem cells and metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(3): 187-193.
- [33] Vermeulen L, De Sousa E Melo F, van der Heijden M, et al. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(5): 468-476.
- [34] Malanchi I, Santamaria-Martinez A, Susanto E, et al. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization[J]. *Nature*, 2012, 481(7379): 85-89.
- [35] 刘国晓, 郝洪庆, 孙晓艳, 等. 骨膜蛋白在胃癌转移中的作用及其相关拮抗分子的研究进[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(46): 3691-3693.
- [36] Wang W, Ma JL, Jia WD, et al. Periostin: a putative mediator involved in tumour resistance to anti-angiogenic therapy? [J]. *Cell Biol Int*, 2011, 35(11): 1085-1088.
- [37] Lee YJ, Kim IS, Park SA, et al. Periostin-binding DNA aptamer inhibits breast cancer growth and metastasis[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(5): 1004-1013.
- [38] Field S, Uyttenhove C, Stroobant V, et al. Novel highly specific anti-periostin antibodies uncover the functional importance of the fascilin 1-1 domain and highlight preferential expression of periostin in aggressive breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(8): 1959-1970.
- [39] Landré V, Antonov A, Knight R, et al. p73 promotes glioblastoma cell invasion by directly activating POSTN (periostin) expression [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 11785-11802.
- [40] Lister NC, Clemson M, Morris KV, et al. RNA-directed epigenetic silencing of Periostin inhibits cell motility[J]. *R Soc Open Sci*, 2015, 2(6): 140545.
- 综 述 • doi:10.3969/j. issn. 1671-8348. 2016. 32. 040 (收稿日期: 2016-04-11 修回日期: 2016-07-03)

## 宝石能谱成像在胰腺疾病诊断中的应用\*

田 笑 综述, 殷小平<sup>△</sup>, 周 欢, 王佳宁, 赵 亮 审校  
(河北大学附属医院 CT/MRI 科, 河北保定 071000)

[关键词] 宝石能谱成像; 胰腺疾病; 诊断

[中图分类号] R576

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)32-4584-03

宝石能谱成像(gemstone spectral imaging, GSI)是采用宝石作为探测器材料, 利用 X 线的能量谱(简称为能谱)进行的

多参数成像模式, GSI 能够将人体组织和病变成分对不同 X 射线能量谱的差异表达出来, 从而能够显示更加精细的解剖结