

# Periostin 在妇科肿瘤中的最新研究进展

王春梅<sup>1,2</sup> 刘会玲<sup>3</sup>

(1.甘肃中医药大学 甘肃兰州 730000 2.青海红十字医院 青海西宁 810000 3.甘肃省人民医院 甘肃兰州 730000)

摘要: Periostin 是一种细胞外基质蛋白,在人体多种组织器官中都有表达,通过多种细胞因子和信号通路参与机体生理和病理的调节过程。近年来,Periostin 被证实在女性生殖系统中发挥着重要作用。同时,Periostin 在子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌的侵袭转移中发挥着重要的作用。本文对 Periostin 在妇科肿瘤中表达及作用进行系统综述。

关键词: Periostin; 宫颈癌; 子宫内膜癌; 卵巢癌; 宫颈癌

Periostin 是一种细胞外基质,1993年由 Takeshita 等<sup>[1]</sup>首次报道在成骨细胞中发现,可以促进成骨细胞的粘附运动。其广泛存在于人体多种组织器官,包括皮肤、膀胱、胃肠道、肺、心脏瓣膜、肾上腺、胎盘等<sup>[2]</sup>,可以与细胞外基质和细胞表面受体如整合素等结合,通过多种不同的细胞因子,包括转化生长因子 $\beta$  (TGF- $\beta$ )、白细胞介素-4(IL-4)和 IL-13 等和信号途径参与生理和病理功能的调节<sup>[3]</sup>。

Periostin 已被证明在女性生殖系统中具有多种作用,参与子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、子宫肌瘤、子宫内膜癌、卵巢癌、宫颈癌等多种妇科疾病的发生发展。

## 1 Periostin 的结构与功能

Periostin 是一种外泌蛋白,最早发现于成骨细胞中,因此被称为成骨细胞特异性因子 2(osteoblast-specific factor 2)。人类 Periostin 基因位于 13 号染色体长臂(13q13.3),包含 23 个外显子。该基因高度保守,与小鼠 Periostin 一致性达 90%<sup>[4]</sup>。人 Periostin 包含 836 个氨基酸,含有 1 个由 22 个氨基酸组成的信号肽前导序列,分子质量约为 90kDa<sup>[4]</sup>。Periostin 由 3 个结构域组成:①N-端结构域高度保守,包含 1 个分泌信号肽序列和 1 个半胱氨酸富集结构域,可与 I 型胶原蛋白、纤维连接蛋白及 Notch1 蛋白结合;②中间 4 个保守的昆虫细胞黏附蛋白 fasciclin I 同源重复域 (FAS1 结构域),发挥整合素(integrin)配体功能,也可与细胞黏合素 C 及成骨蛋白-1 结合;③C-端可变剪接结构域,根据 17~21 号外显子编码区不同,可将

Periostin 分为 8 种异构体<sup>[4]</sup>,产生于不同组织及胚胎发育和骨形成过程中。

健康人 Periostin 主要由骨膜分泌,在脂肪组织和肌肉组织中表达较少,而在其他富含胶原蛋白的致密结缔组织中表达相对较高,特别易受到机械性应力组织,如韧带、牙周膜、心脏瓣膜及肌腱影响<sup>[5-6]</sup>。结缔组织 Periostin 主要由成纤维细胞分泌。Periostin 通过 FAS1 域与细胞整合素 $\alpha v \beta 3$ 、5 和 4 结合,激活细胞内多条信号通路,从而影响细胞增殖、迁移<sup>[7]</sup>。Periostin 通过 FAS1 结构域和 N-结构域,分别与骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein,BMP-1) 及 I 型胶原蛋白结合,发挥 BMP-1 和胶原蛋白支架作用。BMP-1 在胶原蛋白交联过程中活化赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase,LOX),而 LOX 催化胶原蛋白共价交联<sup>[7]</sup>。因此,Periostin 在骨、肺、皮肤、心、肾等组织或器官发育、损伤修复及纤维化过程中,发挥重要促进作用<sup>[4-6,8-10]</sup>。Periostin 基因缺陷小鼠可出现骨膜胶原纤维生成异常,骨短、小,以及心脏、皮肤、肌腱处交联胶原蛋白降解<sup>[4-6,8-9]</sup>。在各种急、慢性炎症及心肌梗死患者体内 Periostin 高表达<sup>[9]</sup>。哮喘患者的慢性炎症刺激,可促进呼吸道 Periostin 高表达,而 Periostin 水平与呼吸道基底膜厚度增加正相关<sup>[9]</sup>。血清 Periostin 高表达可作为肺、肝及肾慢性损伤与纤维化加重的监测指标<sup>[8-9]</sup>。不同组织 Periostin 表达水平及其细胞调控功能各异,转化因子- $\beta$  是人体 Periostin 基因表达最重要调节因子之一,以剂量依赖性促进不同组织 Periostin 高表达,并影响 Periostin 剪接结构域<sup>[4]</sup>。成骨蛋白-2、血小板衍生生长因

子、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、抑癌蛋白 M 及白细胞介素-4 与 -13 等细胞因子, 均可显著上调 Periostin 基因表达。Periostin 高表达受到 Twist、c-Fos/c-Jun、P73、Slug 及 Sox9 等转录因子调控<sup>[8,11]</sup>。

2 Periostin 高表达在妇科恶性肿瘤发生、发展中的作用机制

文献报道, 组织中 Periostin 在前列腺癌、肺癌、肠癌、胰腺癌、胶质瘤等多种肿瘤发生、发展、侵袭及产生化疗耐药中, 均具有重要作用, 若在肿瘤间质中高表达, 则通常预示肿瘤患者预后不良<sup>[7,11]</sup>。在乳腺癌、肺癌、结肠癌及胆管癌患者中, 血清 Periostin 水平可作为骨转移、化疗耐药及患者预后监测指标<sup>[11]</sup>。随着对 Periostin 功能深入研究发现, 其通过多种机制促进妇科恶性肿瘤发生、发展<sup>[12-23]</sup>。①促进肿瘤细胞增殖: 宫颈癌 HeLa 与 SiHa 细胞系中 Periostin 表达水平, 显著高于宫颈上皮内生细胞系 H8, 而敲除 HeLa 与 SiHa 细胞系 Periostin, 宫颈癌 HeLa 与 SiHa 细胞增殖能力亦明显降低<sup>[12]</sup>。②促进肿瘤侵袭、转移: Periostin 参与 ECM 组成, 宫颈癌中, Periostin+肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)可通过损伤淋巴管内皮屏障, 促进肿瘤细胞淋巴结转移<sup>[17]</sup>。敲除宫颈癌 HeLa 与 SiHa 细胞系 Periostin, HeLa 与 SiHa 细胞侵袭、转移及上皮-间质转化功能可被抑制<sup>[12]</sup>。③调节肿瘤免疫微环境: 卵巢癌肿瘤微环境中 Periostin 表达水平增高, 可促进巨噬细胞募集, 参与卵巢癌细胞与肿瘤相关巨噬细胞相互调节<sup>[21]</sup>。④介导肿瘤耐药: Periostin 高表达是上皮性卵巢癌患者预后不良的独立危险因素; 与肿瘤 ECM 细胞 Periostin 水平低的上皮性卵巢癌患者相比, ECM 细胞 Periostin 水平高者顺铂耐药率更高<sup>[24]</sup>。卵巢癌细胞体外多柔比星或甲氨蝶呤耐药实验结果显示, Periostin 高表达卵巢癌细胞株, 对其产生的耐药率更高<sup>[25]</sup>。Periostin+CAF 可抑制顺铂或紫杉醇化疗导致的卵巢癌细胞株凋亡<sup>[16,24,26]</sup>。

3 Periostin 高表达在妇科恶性肿瘤的初步研究

### 3.1 宫颈癌

宫颈癌(CC)是全球发病率和死亡率第二位的肿瘤<sup>[27]</sup>,

其预后与转移密切相关。目前, Periostin 与宫颈癌相关研究有限。Han 等<sup>[28]</sup>研究了人类宫颈癌样本, 探讨 Periostin 在 CC 中的生物学作用及潜在的分子调控机制, 发现 Periostin 的表达在 CC 组织和 CC 细胞系(HeLa 和 SiHa)中过表达, 同时, 抑制 HeLa 或 SiHa 细胞系中的 Periostin 可显著降低细胞活力、细胞迁移和侵袭, 并降低 EMT。Han 的实验中还发现肺腺癌转录本 1(MALAT1)/miR-202-3p/Periostin 轴通过 Akt/mTOR 信号通路调控细胞活力、迁移和侵袭以及癌细胞的 EMT。最近一项研究通过对宫颈鳞状细胞癌(CSCC)中各种促转移肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)进行研究, 发现原发性肿瘤部位和转移性淋巴结中的伴有高 Periostin 表达的 CAF 亚群(Periostin+CAF), 其与 CSCC 患者的不良生存呈正相关, 其主要机制 Periostin+CAF 通过激活淋巴管内皮细胞中的整合素-FAK/Src-VE-cadherin 信号通路, 损害了淋巴内皮屏障, 从而增强了转移扩散, 导致 CSCC 患者不良预后<sup>[29]</sup>。Periostin 在宫颈癌的预后和预测价值仍需更进一步的研究。

### 3.2 子宫内膜癌

Periostin 作为一种细胞外基质蛋白, 不仅在细胞粘附、迁移、增殖和基因调控中起着关键作用<sup>[30]</sup>, 还能促进多种肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[31]</sup>, Periostin 是维持癌症干细胞的必要条件, 阻断其功能可以防止癌细胞转移, 同时其可以招募 Wnt 配体, 从而增加肿瘤干细胞(CSCs)中的 Wnt 信号<sup>[32]</sup>。已知 CSCs 是肿瘤细胞的一个重要亚群, 可以通过自我更新和分化的能力驱动肿瘤的发生发展。子宫内膜癌中存在着一类可自我更新、分化的 CSCs, 其表达细胞表面抗原 CD133, 是子宫内膜癌发生、迁移、侵袭及复发的根源<sup>[33]</sup>。苏萍萍等<sup>[34]</sup>研究证明外源性过表达 Periostin 可增加 CD133+Ishikawa 细胞的增殖、侵袭能力, 抑制 Periostin 表达可降低 CSCs 细胞的增殖和侵袭能力, 同时证明 Periostin 通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路影响 CSCs 侵袭。柯毓敏等<sup>[35]</sup>研究证明, 在子宫内膜癌具有克隆增殖、自我更新及体内成瘤能力的侧群细胞中, Periostin 的阳性表达率明显升高, 因而推测 Periostin 可能

是子宫内膜癌肿瘤干细胞必备的表面特性之一。Unuvar 等<sup>[36]</sup>通过一项前瞻性研究发现 Periostin 是早期子宫内膜癌的良好预测指标,提出 Periostin 可能作为确定诊断子宫内膜癌的新的肿瘤标志物。通过对 Periostin 的研究,可以为子宫内膜癌的诊断以及生物靶向治疗奠定基础。

### 3.3 卵巢癌

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤,其中以卵巢上皮性肿瘤最常见,其发病隐匿,是女性生殖系统中死亡率极高的恶性肿瘤。在卵巢癌的腹膜转移中 Periostin 扮演着重要的角色<sup>[37]</sup>。已知,Periostin 作为 CAFs 在宫颈癌的淋巴转移中的作用,最近一项研究探讨了其在卵巢癌中的作用,发现 Periostin 可以作为整合素  $\alpha v \beta 3$  的配体起作用,通过激活 PI3K/Akt 途径并诱导上皮-间充质转化促进卵巢癌细胞的迁移和侵袭,指出 Periostin 作为细胞外基质促进肿瘤细胞转移以及肿瘤微环境的重塑,可以作为卵巢癌患者的潜在治疗靶点<sup>[38]</sup>。

Periostin 的高表达与患者不良预后相关<sup>[39]</sup>,在卵巢癌的治疗中,Periostin 的高表达的卵巢细胞对卡铂和紫杉醇治疗具有耐药性<sup>[40]</sup>。Chu 等<sup>[41]</sup>人研究发现,Periostin 可以减弱顺铂诱导的上皮性卵巢癌细胞凋亡,导致顺铂的耐药,这种抗凋亡作用是通过 PI3K/Akt 信号通路发生的,同时表明 CAF 分泌的 Periostin 可能是上皮性卵巢癌的潜在治疗靶点。

### 4 Periostin 为肿瘤治疗提供新靶点

Tomaru 等<sup>[42]</sup>对博来霉素建立肺纤维化模型大鼠进行经鼻吸入小分子干扰 RNA (small interfering, siRNA) 的研究发现, siRNA 可抑制 Periostin 表达,显著降低大鼠肺纤维化评分。但是,临床采用 siRNA 技术靶向治疗难度高。Zhang 等<sup>[43]</sup>采用 microRNA-599 降低胶质瘤细胞分泌 Periostin,在体内、外研究均证实具有抑制肿瘤细胞增殖和侵袭作用。Mitamura 等<sup>[44]</sup>采用抗氧化剂 3-苯丙烯醛体外处理健康成年人成纤维细胞发现,可激活成纤维细胞转录因子核因子红细胞 2 相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor)表达,从而抑制成纤维细胞 Periostin 表达。目前尚无针对 Periostin 高表达靶向治疗妇科肿瘤研究。

### 5 小结

Periostin 高表达与多种妇科肿瘤发生、发展、侵袭、转移及患者产生化疗耐药与预后不良等有关,这为妇科恶性肿瘤患者靶向治疗提供新靶点。对妇科肿瘤 Periostin 高表达相关初步研究,可为 Periostin 靶向治疗策略提供参考。

### 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 II [J]. *Biochem J*, 1993, 294(Pt1):271-278.
- [2] Turczyn A, Panczyk Tomaszewska M. The role of periostin in kidney disease [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2021, 46(4):494-501.
- [3] Sonnenberg Riethmacher E, Miede M, Riethmacher D. Periostin in Allergy and Inflammation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:72170.
- [4] Kudo A. The Structure of the Periostin Gene, Its Transcriptional Control and Alternative Splicing, and Protein Expression [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2019, 1132:7-20.
- [5] Panchamanon P, Pavasant P, Leethanakul C. Periostin plays role in force-induced stem cell potential by periodontal ligament stem cells: Periostin in force-induced PDLSC potential [J]. *Cell biology international*, 2019, 43(5):506-515.
- [6] Landry NM, Cohen S, Dixon IMC. Periostin in cardiovascular disease and development: a tale of two distinct roles [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(1):1.
- [7] Gonzalez-Gonzalez L, Alonso J. Periostin: A Matricellular Protein With Multiple Functions in Cancer Development and Progression [J]. *Frontiers in Oncology*, 2018, 8:225.
- [8] Wallace DP. Periostin in the kidney [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1132:99-112.
- [9] Matsumoto H. Roles of periostin in asthma [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1132:145159.
- [10] Tomaru A, Kobayashi T, Hinneh JA, et al. Oligonuc

leotide-targeting periostin ameliorates pulmonary fibrosis[J]. *Gene Ther*, 2017, 24(11):706–716.

[11] Liu Y, Huang Z, Cui D, et al. The multi-aspect functions of periostin in tumor progression[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1132:125–136.

[12] Han X, Wang Q, Wang Y, et al. Long non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1/miR-202-3p/periostin axis modulates invasion and epithelial-mesenchymal transition in human cervical cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8):14170–14180.

[13] Yamato H, Kimura K, Fukui E, et al. Periostin secreted by activated fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis promotes tumorigenesis of non-small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):21114.

[14] Wei WF, Chen XJ, Liang LJ, et al. Periostin+cancer-associated fibroblasts promote lymph node metastasis by impairing the lymphatic endothelial barriers in cervical squamous cell carcinoma[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(1):210–227.

[15] Sueyama T, Kajiwara Y, Mochizuki S, et al. Periostin as a key molecule defining desmoplastic environment in colorectal cancer[J]. *Virchows Arch*, 2021, 478(5):865–874.

[16] Chu L, Wang F, Zhang W, et al. Periostin secreted by carcinoma-associated fibroblasts promotes ovarian cancer cell platinum resistance through the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19:1533033820977535.

[17] Zhong H, Li X, Zhang J, et al. Overexpression of periostin is positively associated with gastric cancer metastasis through promoting tumor metastasis and invasion[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6):9927–9935.

[18] Ma Y, He L, Zhao X, et al. Protease-activated receptor 2 signaling promotes self-renewal and metastasis in colorectal cancer through beta-catenin and periostin[J]. *Cancer Lett*, 2021, 521:130–141.

[19] Koh SJ, Kim JW, Kim BG, et al. Matricellular protein

periostin promotes colitis-associated colonic tumorigenesis in mice[J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40(1):102–111.

[20] Yu B, Wu K, Wang X, et al. Periostin secreted by cancer-associated fibroblasts promotes cancer stemness in head and neck cancer by activating protein tyrosine kinase 7[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11):1082.

[21] Tang M, Liu B, Bu X, et al. Cross-talk between ovarian cancer cells and macrophages through periostin promotes macrophage recruitment[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(5):1309–1318.

[22] Hu WW, Chen PC, Chen JM, et al. Periostin promotes epithelial-mesenchymal transition via the MAPK/miR-381 axis in lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37):62248–62260.

[23] Chuanyu S, Yuqing Z, Chong X, et al. Periostin promotes migration and invasion of renal cell carcinoma through the integrin/focal adhesion kinase/c-Jun N-terminal kinase pathway [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(4):1010428317694549.

[24] Sung PL, Jan YH, Lin SC, et al. Periostin in tumor microenvironment is associated with poor prognosis and platinum resistance in epithelial ovarian carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4):4036–4047.

[25] Sterzynska K, Kazmierczak D, Klejowski A, et al. Expression of osteoblast-specific factor 2 (OSF2, periostin) is associated with drug resistance in ovarian cancer cell lines[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16):3927.

[26] 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.

[27] Rojas-Puentes L, Cardona AF, Carranza H, et al. Epithelial-mesenchymal transition, proliferation, and angiogenesis in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy [J]. *Cancer Medicine*, 2016, 5(8):1989–1999.

[28] Han X, Wang Q, Wang Y, et al. Long non-coding RNA



metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1/micro RNA-202-3p/periostin axis modulates invasion and epithelial-mesenchymal transition in human cervical cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8):14170-14180.

[29] Wei WF, Chen XJ, Liang LJ, et al. Periostin + cancer associated fibroblasts promote lymph node metastasis by impairing the lymphatic endothelial barriers in cervical squamous cell carcinoma[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(1):210-227.

[30] 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.

[31] Yu Y, Tan CM, Jia YY. Research status and the prospect of POSTN in various tumors[J]. *Neoplasma*, 2021, 68(4):673-682.

[32] Malanchi I, Santamaria Martinez A, Susanto E, et al. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization[J]. *Nature*, 2011, 481(7379):85-89.

[33] Giannone G, Attademo L, Scotto G, et al. Endometrial Cancer Stem Cells: Role, Characterization and Therapeutic Implications[J]. *Cancers*, 2019, 11(11):1820.

[34] 苏萍萍, 施琦蓉, 陈少蓉, 等. periostin 促进 Ishikawa 子宫内膜癌肿瘤干细胞的增殖和侵袭[J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(06):409-415.

[35] 柯毓敏, 周云清, 吴珠娜. 骨膜蛋白在子宫内膜癌的肿瘤干细胞中裸鼠成瘤性的实验研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(23):2329-2332.

[36] Unuvar S, Melekoglu R, Turkmen NB, et al. Comparison of preoperative serum neopterin, periostin, indoleamine 2,3-dioxygenase, YKL-40, and tenascin-C levels with current tumor markers

for early-stage endometrial cancer[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 155(3):417-424.

[37] 杨莉, 李新敏. Periostin 对卵巢癌腹腔转移作用的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(19):4051-4053.

[38] Yue H, Li W, Chen R, et al. Stromal POSTN induced by TGFβ1 facilitates the migration and invasion of ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 160(2):530-538.

[39] Kujawa K A, Zembala-Nożyńska E, Cortez AJ, et al. Fibronectin and Periostin as Prognostic Markers in Ovarian Cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(1):149.

[40] Sterzyńska K, Kazmierczak 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]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(16):3927.

[41] Chu L, Wang F, Zhang W, et al. Periostin Secreted by Carcinoma Associated Fibroblasts Promotes Ovarian Cancer Cell Platinum Resistance Through the PI3K/Akt Signaling Pathway[J]. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2020, 19:1079245183.

[42] Tomaru A, Kobayashi T, Hinneh JA, et al. Oligonucleotide-targeting periostin ameliorates pulmonary fibrosis[J]. *Gene Ther*, 2017, 24(11):706-716.

[43] Zhang T, Ma G, Zhang Y, et al. miR-599 inhibits proliferation and invasion of glioma by targeting periostin[J]. *Bio Technol Lett*, 2017, 39(9):1325-1333.

[44] Mitamura Y, Murai M, Mitoma C, et al. NRF2 activation inhibits both TGF-β1- and IL-13-mediated periostin expression in fibroblasts: benefit of cinnamaldehyde for antifibrotic treatment[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018:2475047.