

# 骨桥蛋白与自身免疫性疾病的研究进展

柏欢欢 谢戩芳

**摘要** 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种由多种免疫细胞产生,作用于不同细胞靶点的先天性和适应性免疫反应调节剂。OPN在多种自身免疫性疾病中过度表达,且已被证明与疾病严重程度相关,它通过多种受体发挥其生物学功能,正在成为正常和病理条件下的重要调节机制,并开始被用作治疗靶点。本文将集中阐述 OPN 在自身免疫性疾病中的表达与作用及其作为自身免疫性疾病的生物学标志物的相关信息,总结 OPN 相关的靶向性治疗,以为自身免疫性疾病提供新的诊疗思路及方向。

**关键词** 骨桥蛋白 自身免疫性疾病 生物学标志物 靶向治疗

**中图分类号** R593.2

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.07.003

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种与转化相关的分泌型磷蛋白,具有整合素结合的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)序列,主要功能域在物种间是保守的<sup>[1]</sup>。目前 OPN 已在各种组织和生物样本中被发现,并已被证明可调节细胞功能,参与许多生物活性,例如增殖、迁移、黏附、融合、运动和存活等<sup>[2]</sup>。OPN 在自身免疫性疾病中发挥着不可或缺的作用,其作为诊断与预后的生物学标志物已被研究,靶向 OPN 的治疗应用也已在临床试验中得到了初步评估,也被探索作为监测免疫介导疾病的诊断靶标。本文就 OPN 在自身免疫性疾病中的表达与作用及其作为自身免疫性疾病的生物学标志物的相关信息进行总结,进而为 OPN 相关的靶向性治疗提供依据,为自身免疫性疾病提供新的诊疗策略。

## 一、OPN 概述

OPN 约含 300 个氨基酸,相对分子质量为(41 ~ 75) kDa,由树突状细胞(dendritic cell, DC)、T 淋巴细胞和巨噬细胞产生,骨髓中的成骨母细胞、骨细胞和其他造血细胞合成,可被细胞表面相应的整合素识别、结合及表达,是一种细胞表面透明质酸(hyaluronic acid, HA)结合糖蛋白<sup>[3]</sup>。OPN 是由 SPP1 基因编码的一种可溶性细胞外基质相关的小整合素结合的配体 N-连接糖蛋白家族。OPN 启动子有多个转录因子结合位点,基因表达在多种疾病中都显著增加。整合素结合位点,包括 1 个 RGD 基序和 1 个 SV-VYGLR 结构域,紧随其后的是 OPN 中心区的凝血酶

裂解位点。整合素( $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha 8\beta 1$ 、 $\alpha 9\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$  和  $\alpha v\beta 6$ )和 CD44 是 OPN 的 2 个主要的细胞膜表面受体,它们与许多生理、病理过程高度相关,OPN 通过与这些受体结合从而在血管生成、生物矿化、炎性反应、细胞介导的免疫调节、纤维化、细胞存活、骨代谢、肿瘤发生和转移等方面发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。RGD 对含有  $\alpha v$  的整合素(例如  $\alpha v\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 3$  和  $\alpha v\beta 5$  整合素)具有高亲和力,而邻近的 SVVYGLR 序列可与  $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 9\beta 1$  和  $\alpha 4\beta 7$  整合素结合<sup>[5]</sup>。DC 作为 OPN 行动的重要来源和细胞靶点发挥着至关重要的作用,OPN 可影响 DC 募集和细胞因子的产生,促进 DC 成熟和 T 淋巴细胞极化<sup>[6,7]</sup>。

## 二、OPN 在自身免疫性疾病中的表达及作用

众所周知,炎性反应是自身免疫性疾病的部分发病机制,在炎症过程中,OPN 上调能调节宿主对感染的反应,促进免疫介导的炎性疾病的发展。已有大量研究表明,OPN 在自身免疫性疾病中过度表达,且与疾病的恶化有关。

1. OPN 与风湿免疫、肠道免疫相关性疾病:目前研究表明,OPN 参与类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的炎性反应、血管痉挛形成和骨损伤等病理过程,可能是 RA 的易感基因,抑制 OPN 表达后,关节肿胀、软骨侵蚀和单核细胞浸润均得到显著改善<sup>[8]</sup>。OPN 在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的实验模型 MLR/lpr 小鼠中高表达,导致 B 淋巴细胞活化和 IgG、IgM 产生,以及自身抗体(包括抗 ds-DNA)和细胞因子(IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-1)表达增加,这些细胞因子的过量产生与 SLE 的发展有关<sup>[9]</sup>。有研究发现,表达 OPN 的转基因小鼠自发地发展为干燥综合征(sicca syndrome,

基金项目:山西省自然科学基金资助项目(201803D31127)

作者单位:030000 太原,山西医科大学第二医院风湿免疫科

通信作者:谢戩芳,电子邮箱:xiejianfang@sxmu.edu.cn

SS),其特征为淋巴细胞渗入唾液组织和较高的自身抗体水平<sup>[10]</sup>。OPN在骨关节炎(osteoarthritis, OA)的软骨中高表达,且与OA发病及进展有关,与关节软骨的退变程度呈正相关,OPN通过促进NF- $\kappa$ B信号的表达,加速软骨细胞的增殖,从而诱导大鼠OA<sup>[11]</sup>。幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)的滑膜组织中,发现滑膜中OPN的表达与JIA的血管生成相关<sup>[12]</sup>。强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)患者的OPN水平显著升高,且与骨转换标志物如C端肽、碱性磷酸酶和骨钙素相关<sup>[13]</sup>。

OPN单倍型与克罗恩病(Crohn's disease, CD)显著相关,溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者的血浆OPN浓度升高,且其表达与临床活动相关,OPN可能通过增加免疫活性在UC的发病机制中发挥重要作用,可能是评估疾病活动的有用工具<sup>[3]</sup>。牛乳OPN通过恢复巨噬细胞活性和促进组织修复的转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)的释放,部分地抑制了葡聚糖硫酸钠盐(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的小鼠结肠炎<sup>[14]</sup>。在人类酒精性肝病中,OPN的表达与肝脏炎症、TGF- $\beta$ 表达和中性粒细胞聚集相关,OPN激活肝星状细胞,并诱导I型胶原,通过整合素 $\alpha$ v $\beta$ 3的参与和激活PI<sub>3</sub>K/pAkt/NF- $\kappa$ B信号通路,导致肝纤维化<sup>[15]</sup>。

2. OPN与神经、呼吸系统相关性疾病:实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)小鼠中枢和外周神经系统的DC中OPN的表达增加。多发性硬化(multiple sclerosis, MS)患者DC OPN和T淋巴细胞OPN受体增加,OPN导致MS小鼠疾病复发,并促进活化T淋巴细胞的存活<sup>[16]</sup>。Zhao等<sup>[17]</sup>使用实验性自身免疫性重症肌无力(experimental autoimmune myasthenis gravis, EAMG)大鼠模型的研究表明,血清和脾细胞中OPN的mRNA和蛋白水平上调,腹腔腔内注射OPN可增加疾病的发病和严重程度。

OPN是肺气肿患者肺DC中上调最高的基因之一,OPN缺陷小鼠的疾病发展减少,肺气肿中OPN的缺乏延迟了IL-17和MMP12表达减少的疾病病理过程<sup>[18]</sup>。也有研究发现,在哮喘患者和小鼠的肺中OPN表达增加,OPN对过敏性气道疾病有相反的作用:初级致敏时的促炎作用和次级抗原攻击时的抗炎作用<sup>[19]</sup>。

3. OPN与骨、肿瘤及其他自身免疫相关性疾病:临床研究发现,OPN的高表达对绝经后骨质疏松症

(osteoporosis, OP)的抵抗力减低,其水平和绝经后年龄呈显著正相关,而与体重、身高和髋关节密度呈负相关,其作为绝经后女性OP早期诊断的生物学标志物,与OP的严重程度呈显著正相关<sup>[20]</sup>。OPN总是与异位钙化共同定位,其表达在损伤、疾病条件下增加,并与很多病理中发现的钙化沉积紧密相关,包括动脉粥样硬化性狭窄、主动脉狭窄、肾结石和肿瘤<sup>[21]</sup>。在体内发现动脉钙化周围OPN的高表达可能诱导体内局部异位钙化的抑制作用,与人类乳腺癌的钙化有关<sup>[22]</sup>。

OPN是成骨分化的晚期标志,在骨肉瘤细胞中的表达水平显著低于分化成熟的骨肉瘤细胞,降低的OPN水平损害了骨髓间充质干细胞向成骨细胞的分化,OPN表达增加也可能预示着骨肉瘤细胞远处转移,骨肉瘤细胞在迁移过程中以较高水平的OPN为主要化学物质,并表现出较高的肺转移倾向,一种可能的机制是OPN和整合素的结合促进了恶性细胞中有利于转移的变化<sup>[23]</sup>。初诊的多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)及复发患者血清OPN低于缓解期MM患者和对照组,I~III期MM患者血清OPN水平依次降低,OPN可作为MM预后以及疗效评判的指标<sup>[24]</sup>。OPN代表了与肿瘤转移和增殖相关的最典型的基质细胞蛋白之一,癌症患者血液和肿瘤中高水平的OPN与不良预后相关,表明OPN可能是不同肿瘤组织类型中一个重要的诊断和预后标志。从发病机制的角度来看,OPN参与肿瘤(如肺癌、肝癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、间皮瘤和黑色素瘤等)生物学和发展的几个步骤,即增殖、存活、血管生成和侵袭等<sup>[5,25]</sup>。

研究显示OPN在人和实验动物模型中的动脉粥样硬化病变中的巨噬细胞和血管平滑肌细胞中高度表达<sup>[21]</sup>。Evie等<sup>[26]</sup>使用非肥胖糖尿病(non-obese diabetes, NOD),一种1型糖尿病(type 1 diabetes, T1DM)的动物模型,OPN缺失突变小鼠的研究表明,OPN保护了胰岛的胰岛素产生细胞,而存在OPN基因的NOD小鼠血清中OPN蛋白升高,表明该分子可能参与了疾病发作前发生的免疫调节事件,T1DM患者血清OPN水平升高,与不利的代谢特征相关。OPN血浆水平升高与银屑病相关,OPN诱导炎症T淋巴细胞表达IL-17,缺乏OPN可防止与皮肤炎症相关的咪喹莫特诱导的B淋巴细胞群扩增,免疫组化的银屑病斑块活检的染色显示OPN被角质细胞、内皮细胞和免疫浸润细胞高度表达,包括CD1a<sup>+</sup>DC

和效应 T 细胞<sup>[27]</sup>。Kim 等<sup>[28]</sup>研究表明, OPN 的配体 CD44 水平在实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis, EAU) 大鼠的睫状体中升高, OPN 在睫状体和 EAU 视网膜内活化的巨噬细胞中也有表达。从颞下颌关节强直及色素沉着绒毛结节性滑膜炎患者的病变组织中也检测到了 OPN 基因及蛋白水平的高表达<sup>[29]</sup>。此外, 口腔扁平苔藓 (oral lichen planus, OLP) 患者血清、局部上皮细胞 OPN 浓度及外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞 CD44 表达显著增高, 提示 OPN 很可能通过其配体 CD44 通路介导 CD4<sup>+</sup> T 细胞的异常活化, CD44 可能参与了 OLP 疾病早期细胞免疫的启动以及炎症阶段细胞免疫应答的异常<sup>[30]</sup>。

### 三、自身免疫性疾病的生物学标志物——OPN

在自身免疫性疾病的诊断和早期治疗中, 确定可靠的生物学标志物是必要的。OPN 促进了新血管的形成和免疫细胞的募集, 从而维持了慢性银屑病炎症, 是刺激银屑病炎症反应的复杂细胞因子网络的一部分, 可能代表该疾病的一个新的治疗靶点<sup>[27]</sup>。在 MS 患者的不同临床环境中, 血液 OPN 水平已被证明是疾病活动的生物学标志物, 为了鉴别进行性和复缓解型多发性硬化症 (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) 的标志物和特定的炎症特征, 发现单核细胞相关的 OPN 可能与 RRMS 有关, MS 患者脑脊液和外周血中 OPN 水平升高, 这可作为 MS 的诊断和预后生物学标志物, 强化了 OPN 作为 MS 生物学标志物的临床应用价值的证据<sup>[31]</sup>。Kim 等<sup>[28]</sup>研究表明, OPN 在 EAU 大鼠眼内显著升高, 可作为眼部自身免疫性疾病的一种合适的生物学标志物。Koji 等<sup>[32]</sup>研究表明, 尿 OPN 的 N-half 可作为评估狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 疾病活动性的生物学标志物, 可能成为 LN 的一个新的疾病活动性标志, OPN 可作为监测 SLE 病情严重程度和疗效的潜在疾病生物学标志物。血清 OPN 水平被显示为早期糖尿病肾病的强烈预测因子, 可能对预测 T1DM 患者发生心血管疾病事件的风险具有临床重要性<sup>[33]</sup>。血清 OPN 水平作为绝经后女性 OP 早期诊断的生物学标志物, 与 OP 的严重程度呈正相关<sup>[34]</sup>。血浆 OPN 水平可反映 RA 患者的炎症性骨损害, 并被认为是骨破坏的生物学标志物, 已被用作骨标志物预测 RA 患者对阿巴西普治疗反应的生物学标志物<sup>[35]</sup>。血清 OPN 水平可作为一项预测 JIA 对甲氨蝶呤反应性的指标<sup>[12]</sup>。

### 四、OPN 相关的靶向性治疗

大量研究表明, OPN 是自身免疫性疾病发病机

制中的关键介质, 未来靶向 OPN 可能成为治疗这些疾病的新途径。当 OPN 缺陷型胶原诱导性关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 小鼠被保护不出现关节异常时, 一种识别 OPN 区域内 43WLNPD48 的抗体被证明可以防止 CIA 的发展, 单链抗体 scFv31 也为抑制 RA 的某些过程提供了潜在的治疗线索, shRNA (short hairpin RNA) 技术靶向 OPN 可改善 CIA 小鼠的炎性反应和骨破坏, 在 RA 动物模型中, 通过 siRNA 或相关表位的中和抗体靶向 OPN 显示了显著的抑制白细胞渗透、滑膜增生和关节软骨侵蚀<sup>[36]</sup>。也有研究发现, 在 DBA/1J 小鼠中, 抗 OPN 的单抗 23C3 有预防 CIA 的作用, 甚至对逆转 CIA 的发展有益, 使用与鼠 OPN 的 SLAYGLR 序列反应的特异性抗体 (M5) 治疗 CIA 小鼠可使关节滑膜增生和炎性细胞浸润减少, 针对 SLAYGLR 的 2K1 抗体被证明在降低食蟹猴 CIA 的严重性方面非常有效。

痹祺提取物可能通过下调大鼠 OPN 在血清、滑膜以及软骨中的表达干预滑膜肿瘤样增生和软骨基质降解, 从而抑制滑膜血管新生及血管翳的形成, 阻止软骨破坏<sup>[37]</sup>。另有对艾灸的研究表明, 其可能通过调节 OPN、血管内皮细胞生长因子及相关炎症因子的表达参与调节 RA 滑膜炎症及血管翳的形成, 从而抑制实验性 RA 家兔滑膜炎症, 通过检测 CD4<sup>+</sup> T 细胞的胞内 OPN (intracellular form of OPN, iOPN), 进一步检测是否可以作为疾病活动性的早期诊断指标<sup>[38]</sup>。

抗体介导的 OPN 中和作用已被证明可显著降低糖尿病肥胖患者的胰岛素抵抗, OPN 的中和部分减少了肝脏和脂肪组织中肥胖相关的炎症反应, 逆转了与胰岛素抵抗和葡萄糖稳态相关的信号转导, 靶向 OPN 可以为糖尿病管理提供一种新的治疗方法。一种新的结肠炎治疗方法包括施用间充质干细胞, OPN 可以通过减少结肠中浸润效应 T 细胞的数量来改善结肠炎, 由于转录因子 Aire 的缺失, 间充质干细胞中 OPN 的表达抑制了这种效应。抗 OPN 抗体通过减少 IL-17 的产生改善了 EAE 小鼠的严重程度<sup>[16]</sup>。此外, 靶向 OPN 被认为是哮喘和 CD 的一种很有前途的治疗方法。

### 五、展 望

OPN 在自身免疫性疾病中发挥着不可或缺的作用, 其作为诊断与预后的生物学标志物已被研究。一般来说, OPN 有助于这些疾病的病理, 但也有例子表明它具有保护作用, 破译这些差异的机制和 OPN 的

特异性受体将是未来的研究挑战。研究表明,抗 OPN 自身抗体的产生可能有利于 MS 和 EAE 的再传播,这导致了新的策略,如疫苗接种或被动免疫,以提高其水平。另外,OPN 高表达是 OP 的重要危险因素,它正向调节破骨细胞,抑制骨矿物质沉积,对骨相关疾病和骨代谢的机制仍不明确,这都需要进一步的研究来证明。虽然下游信号通路经常被描述,但考虑到蛋白质及其各种受体的复杂性,阐明各种反应中涉及的特定 OPN - 受体相互作用以及与 OPN 作用相关的信号转导通路在未来的工作中将是重要的,这将有助于确定哪些整合素相互作用在特定细胞类型中最相关,将成为自身免疫性疾病的有前途的治疗靶点。

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC) 因其在免疫介导的退行性病变中的潜在免疫调节功能,以及在骨髓移植后控制移植物抗宿主疾病而成为细胞疗法的焦点。基于 OPN 在骨髓和炎症部位的 DC/ MSC 相互作用中的双向作用,在开发针对自身免疫性疾病新的治疗策略之前,需要更好地阐明 DC/ MSC 与 DC/OPN 的相关性。最后,DC 来源的 OPN 在 MSC 成骨分化和成脂分化中的作用值得在再生医学背景下进行深入研究。OPN 主要通过影响 DC 来促进 Th1 极化,失调的 OPN 过度表达反而与 Th1 相关疾病相关。DC 衍生的 OPN 在病毒感染中也起保护作用,OPN 缺陷型小鼠对病毒和细菌感染具有严重的 1 型免疫缺陷,并出现肉瘤样肉芽肿。OPN 在促进保护性 Th1 反应和 Treg 细胞生成中的作用也被提出用于接受过敏原免疫疗法(例如毒液免疫疗法)的患者中。

靶向 OPN 的治疗应用已在临床试验中得到了初步评估,最近还被提议作为控制肿瘤生长、哮喘和自身免疫性疾病的治疗靶点,以及婴儿免疫个体发育的有前途的调节剂,OPN 单核苷酸多态性和 OPN 变异体也被探索作为监测免疫介导疾病的诊断靶标。因此,深入研究 OPN 为自身免疫性疾病提供了新的思路与方向,也为其治疗提供了新靶点,具有深远的价值和临床意义。

#### 参考文献

- Weber GF. The phylogeny of osteopontin - analysis of the protein sequence[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2557
- Lok ZSY, Lyle AN. Osteopontin in vascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(4): 613 - 622
- Xu C, Wu Y, Liu N. Osteopontin in autoimmune disorders: current knowledge and future perspective[J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(2): 385 - 396
- Farrokhi V, Chabot JR, Neubert H, et al. Assessing the feasibility of neutralizing osteopontin with various therapeutic antibody modalities

- [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7781
- Icer MA, Gezmen - Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin[J]. *Clin Biochem*, 2018, 59: 17 - 24
- Kalmarzi RN, Rajabinejad M, Lotfi R. Immune semaphorins: crucial regulatory signals and novel therapeutic targets in asthma and allergic diseases[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173209
- Rajabinejad M, Ranjbar S, Afshar Hezarkhani L, et al. Regulatory T cells for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease: a clinical and preclinical systematic review[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(6): 5030 - 5040
- Si J, Wang C, Zhang D, et al. Osteopontin in bone metabolism and bone diseases[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e919159
- Howe HS, Leung BPL. Anti - cytokine autoantibodies in systemic lupus erythematosus[J]. *Cells*, 2019, 9(1): 72
- Husain - Krautter S, Kramer JM, Li W, et al. The osteopontin transgenic mouse is a new model for Sjögren's syndrome[J]. *Clin Immunol*, 2015, 157(1): 30 - 42
- Sun PF, Kong WK, Liu L, et al. Osteopontin accelerates chondrocyte proliferation in osteoarthritis rats through the NF -  $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(6): 2836 - 2842
- Masi L, Ricci L, Zulian F, et al. Serum osteopontin as a predictive marker of responsiveness to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(10): 2308 - 2313
- Liu J, Zhao L, Yang X, et al. Bone mineral density, bone metabolism - related factors, and microRNA - 218 are correlated with disease activities in Chinese ankylosing spondylitis patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(2): e24223
- Wei F, Lang Y, Shen Q, et al. Osteopontin - loaded PLGA nanoparticles enhance the intestinal mucosal barrier and alleviate inflammation via the NF -  $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 190: 110952
- Song Z, Chen W, Athavale D, et al. Osteopontin takes center stage in chronic liver disease[J]. *Hepatology*, 2021, 73(4): 1594 - 1608
- Murugaiyan G, Mittal A, Weiner HL. Increased osteopontin expression in dendritic cells amplifies IL - 17 production by CD4<sup>+</sup> T cells in experimental autoimmune encephalomyelitis and in multiple sclerosis [J]. *J Immunol*, 2008, 181(11): 7480 - 7488
- Zhao J, Jing J, Zhao W, et al. Osteopontin exacerbates the progression of experimental autoimmune myasthenia gravis by affecting the differentiation of T cell subsets [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 82: 106335
- Shan M, Yuan X, Song LZ, et al. Cigarette smoke induction of osteopontin (SPP1) mediates T(H)17 inflammation in human and experimental emphysema [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(117): 117ra119
- Konno S, Kurokawa M, Uede T, et al. Role of osteopontin, a multifunctional protein, in allergy and asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41(10): 1360 - 1366
- Fodor D, Bondor C, Albu A, et al. The value of osteopontin in the assessment of bone mineral density status in postmenopausal women [J]. *J Investig Med*, 2013, 61(1): 15 - 21
- Si J, Wang C, Zhang D, et al. Osteopontin in bone metabolism and bone diseases[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e919159

- lar trap - mediated sterile inflammation[J]. *Blood*, 2014, 123(16): 2573 - 2584
- 8 Trofimenko AS, Mozgovaya EE, Bedina SA, *et al.* Ambiguities in neutrophil extracellular traps. Ongoing concepts and potential biomarkers for rheumatoid arthritis: a narrative review[J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2021, 17(3): 283 - 293
- 9 孟海妹, 魏蔚, 焦亚冲, 等. 血清淀粉样蛋白 A 通过 Toll 样受体 4 途径诱导类风湿关节炎中性粒细胞胞外诱捕网形成[J]. *中华风湿病学杂志*, 2017, 21(6): 6
- 10 Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, *et al.* Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e32366
- 11 Fousert E, Toes R, Desai J. Neutrophil extracellular traps (NETs) take the central stage in driving autoimmune responses[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 915
- 12 陈本露, 钱龙, 李向培, 等. 类风湿关节炎患者血清中性粒细胞胞外诱捕网水平的检测及其意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2015, 19(2): 3
- 13 Khandpur R, Carmona - Rivera C, Vivekanandan - Giri A, *et al.* Nets are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(178): 178ra40
- 14 Liu X, Arfman T, Wichapong K, *et al.* Pad4 takes charge during neutrophil activation: impact of pad4 mediated net formation on immune - mediated disease[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(7): 1607 - 1617
- 15 Pratesi F, Dioni I, Tommasi C, *et al.* Antibodies from patients with rheumatoid arthritis target citrullinated histone 4 contained in neutrophils extracellular traps[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(7): 1414 - 1422
- 16 Oliveira SR, de Arruda JAA, Schneider AH, *et al.* Are neutrophil extracellular traps the link for the cross - talk between periodontitis and rheumatoid arthritis physiopathology? [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 61(1): 174 - 184
- 17 Yadav R, Yoo DG, Kahlenberg JM, *et al.* Systemic levels of anti - pad4 autoantibodies correlate with airway obstruction in cystic fibrosis[J]. *J Cyst Fibros*, 2019, 18(5): 636 - 645
- 18 Konig MF, Abusleme L, Reinholdt J, *et al.* Aggregatibacter actinomycetemcomitans - induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(369): 369ra176
- 19 Fresneda Alarcon M, McLaren Z, Wright HL. Neutrophils in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: same foe different M. O[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 649693
- 20 张慧, 封昱辰, 康国荣, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在类风湿关节炎致病机制中的初步探究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019, 23(5): 5
- 21 West AP, Shadel GS. Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(6): 363 - 375
- 22 de Bont CM, Boelens WC, Puijn GJM. Netosis, complement, and coagulation: a triangular relationship[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(1): 19 - 27
- 23 Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, *et al.* The net - effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus[J]. *J Autoimmun*, 2018, 91: 45 - 54  
(收稿日期: 2022 - 05 - 30)  
(修回日期: 2022 - 07 - 14)
- (上接第 14 页)
- 22 Vidavsky N, Kunitake JA, Chiou AE, *et al.* Studying biomineralization pathways in a 3D culture model of breast cancer microcalcifications[J]. *Biomaterials*, 2018, 179: 71 - 82
- 23 Velupillai P, Sung CK, Tian Y, *et al.* Polyoma virus - induced osteosarcomas in inbred strains of mice: host determinants of metastasis[J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(1): e1000733
- 24 周健, 柳小平. 多发性骨髓瘤患者血清骨桥蛋白及 TNF -  $\alpha$  检测的临床意义[J]. *山东医药*, 2011, 51(33): 38 - 39
- 25 Zhao H, Chen Q, Alam A, *et al.* The role of osteopontin in the progression of solid organ tumour[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 356
- 26 Melanitou E. Investigation of type 1 diabetes in NOD mice knockout for the osteopontin gene[J]. *Gene*, 2020, 753: 144785
- 27 Frenzel DF, Borkner L, Scheurmann J, *et al.* Osteopontin deficiency affects imiquimod - induced psoriasis - like murine skin inflammation and lymphocyte distribution in skin, draining lymph nodes and spleen[J]. *Exp Dermatol*, 2015, 24(4): 305 - 307
- 28 Kim J, Ahn M, Choi Y, *et al.* Osteopontin is a biomarker for early autoimmune uveoretinitis[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(7): 1604 - 1608
- 29 Pilmane M, Skagers A. Growth factors, genes, bone proteins and apoptosis in the temporomandibular joint (TMJ) of children with ankylosis and during disease recurrence[J]. *Stomatologija*, 2011, 13(3): 96 - 101
- 30 刘桂香, 赵云, 曲迅, 等. OPN 在口腔扁平苔藓中的表达及作用初步研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2010, 26(10): 923 - 926
- 31 Marastoni D, Magliozzi R, Bolzan A, *et al.* CSF levels of CXCL12 and osteopontin as early markers of primary progressive multiple sclerosis[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(6): e1083
- 32 Kitagori K, Yoshifuji H. Osteopontin in systemic lupus erythematosus[J]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2017, 40(2): 118 - 123
- 33 Gordin D, Forsblom C, Panduru NM, *et al.* Osteopontin is a strong predictor of incipient diabetic nephropathy, cardiovascular disease, and all - cause mortality in patients with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(9): 2593 - 2600
- 34 Chang IC, Chiang TI, Yeh KT, *et al.* Increased serum osteopontin is a risk factor for osteoporosis in menopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(8): 1401 - 1409
- 35 Kawashiri SY, Endo Y, Nishino A, *et al.* Association between serum bone biomarker levels and therapeutic response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis (RA): a multicenter, prospective, and observational RA ultrasound cohort study in Japan[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1): 506
- 36 Mehta BB, Sharma S, Vasishta RK, *et al.* Blocking osteopontin - fibronectin interactions reduce extracellular fibronectin deployment and arthritic immunopathology[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55: 297 - 305
- 37 张冬梅. 痹祺提取物对 CIA 大鼠滑膜增殖及软骨破坏的影响[D]. 天津: 天津医科大学, 2017
- 38 任继刚, 王大雪, 雷泉. 艾灸对实验性类风湿性关节炎免疫炎症因子、骨桥蛋白及血管内皮细胞生长因子的影响[J]. *湖南中医杂志*, 2021, 37(7): 154 - 156  
(收稿日期: 2022 - 07 - 20)  
(修回日期: 2022 - 08 - 06)