

骨膜蛋白在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展

周佳佳¹, 吴秀明^{2*}

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²张家界市人民医院呼吸与危重症医学科, 湖南 张家界

收稿日期: 2025年7月5日; 录用日期: 2025年7月28日; 发布日期: 2025年8月6日

摘要

慢性阻塞性肺病(COPD)是一种以慢性气道炎症反应为病理基础的临床常见呼吸系统疾病, 慢阻肺可防可控, 其典型的临床特点是持久的呼吸道症状及进行性的气流受限。骨膜蛋白属于细胞外基质的重要组成部分, 在组织形成、纤维化进程等方面都起到了非常关键的作用。最新的研究显示, 它在COPD的炎症反应、气道重塑、肺血管重塑以及肺泡结构破坏等病理过程中起到重要作用, 与COPD的病情进展、肺功能损害程度变化、急性加重、并发肺动脉高压等相关联, 以骨膜蛋白为靶点的COPD治疗方法具有一定的临床前景。本综述汇总近年来的研究成果, 对骨膜蛋白在COPD中的相关作用进行综述。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 骨膜蛋白

Research Progress of Periostin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Jiajia Zhou¹, Xiuming Wu^{2*}

¹Medical College of Jishou University, Jishou Hunan

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhangjiajie People's Hospital, Zhangjiajie Hunan

Received: Jul. 5th, 2025; accepted: Jul. 28th, 2025; published: Aug. 6th, 2025

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common clinical respiratory disease based on chronic airway inflammatory responses. COPD is preventable and controllable, and its typical clinical characteristics are persistent respiratory symptoms and progressive airflow limitation. Periostin

*通讯作者。

文章引用: 周佳佳, 吴秀明. 骨膜蛋白在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 382-389.
DOI: 10.12677/acm.2025.1582245

is an important component of the extracellular matrix and plays a very crucial role in tissue formation, the process of fibrosis, etc. The latest research shows that it plays an important role in pathological processes such as inflammatory response, airway remodeling, pulmonary vascular remodeling and alveolar structure destruction in COPD. It is associated with the progression of COPD, changes in the degree of lung function impairment, acute exacerbation, and concurrent pulmonary hypertension. The COPD treatment method targeting periostin has certain clinical prospects. This review summarizes the research results in recent years and reviews the related role of periostin in COPD.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Periostin

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)是世界公共卫生领域的一大难题,其病理生理机制复杂,包含了炎症反应紊乱、氧化应激反应以及蛋白酶-抗蛋白酶失衡,虽然肺功能检测是 COPD 没有争议的临床诊断金标准,但在识别慢阻肺早期方面却存在局限性,且现有的各种干预措施不能较好地阻止病程发展。基于此,寻找可用以辅助诊断、评判病情严重程度并可以当作靶向干预依据的生物标志物成为 COPD 的关键突破方向。

骨膜蛋白(periostin, OSF-2)是一种多功能的细胞外基质蛋白,主要由成纤维细胞、平滑肌细胞等间质细胞谱系产生释放,具有细胞黏附与增殖分化作用,在胚胎发育、伤口愈合等生理进程中有非常重要的意义,并且还涉及其他病理过程如纤维化现象、肿瘤微环境等。最新的临床研究表明,在 COPD 患者生物材料样本(包含血清、诱导痰,还有肺组织等)中骨膜蛋白表达异常,且浓度水平与急性发作的频率、肺功能受损程度等相关临床指标及并发症之间存在着高度相关性,这些证据提示我们,该生物分子或可作为疾病诊断、病情评估的新型标志物。

2. 骨膜蛋白的生物学特性

2.1. 基因和蛋白结构

成骨细胞特异性因子就是骨膜蛋白的编码基因。骨膜蛋白在 13 号染色体上有 23 个外显子,由分子量 90 kDa 的糖基化多肽链组成。骨膜蛋白的多结构域结构含有高度保守的 N 端分泌信号肽、富含半胱氨酸的 EMI 结构域、四个串联重复保守的 FASI 结构域及 1 个羧基端亲水性结构域(CTD) [1]。其中,EMI 结构域中二硫键保持分子的空间构象,与胶原蛋白、纤连蛋白等其他细胞外基质成分特异性结合。FASI 结构域则可以通过与细胞表面整合素受体(如 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$)相作用来激活细胞内的信号通路、调节细胞功能。而 CTD 结构域则具有富含精氨酸的肝素结合位点,并能形成多种异构体[2] [3]。这种多结构域的形式共同赋予其组织特异性调控能力。

2.2. 生物学功能

骨膜蛋白参与调控了生物体正常的生理状态和病理状态演进过程[4]。生物体正常生理状态时,骨膜蛋白通过调控细胞外基质的动态平衡来推动胚胎、组织损伤修复与重塑。在胚胎器官发生过程中,参与

了骨骼、肺、心脏等结构的形成过程。骨膜蛋白参与了细胞外基质合成与重塑, 促进成纤维细胞激活、分化与收缩, 从而帮助伤口愈合。在病理状态中, 骨膜蛋白也参与各种疾病的进展。在心血管疾病中, 骨膜蛋白参与动脉粥样硬化斑块形成及稳定性调节、心肌梗死瘢痕形成等; 在肿瘤中, 骨膜蛋白参与促进肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭, 通过不同机制使化疗产生耐药性, 与肿瘤的恶性程度和预后相关[5]; 在呼吸系统慢性炎症性疾病中, 骨膜蛋白参与慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、肺纤维化等疾病的发展[6]。

骨膜蛋白由支气管上皮细胞分泌, 以响应 2 型辅助性 T 细胞(Th2)细胞分泌的细胞因子白细胞介素 13 (IL-13)、白细胞介素 4 (IL-4), Th2 炎症通过 IL-13/IL-4 驱动骨膜蛋白表达, 形成恶性循环, 加剧炎症反应[7]。在呼吸系统疾病病理生理过程中, 骨膜蛋白作为关键调控因子参与气道重塑及炎症反应过程。在肺组织内, 骨膜蛋白主要由支气管上皮细胞和肺间质成纤维细胞分泌, 在组织修复和纤维化过程呈现高表达特征。骨膜蛋白可以诱导嗜酸性粒细胞的黏附与激活, 相比较于非嗜酸性粒细胞性气道炎症的患者, 有嗜酸性粒细胞性气道炎症证据的哮喘患者骨膜蛋白水平明显升高, 这揭示骨膜蛋白可以作为嗜酸性粒细胞性气道炎症的良好指标[8]。骨膜蛋白在哮喘患者的气道中表达上调, 是哮喘患者气道上皮纤维化的基本成分, 这提示骨膜蛋白与嗜酸性粒细胞浸润、气道高反应性和气道重塑密切相关。尽管中性粒细胞被公认为在 COPD 的发病机制中占据主导作用, 嗜酸性粒细胞增多和 Th2 炎症也可能在 COPD 患者亚群中发挥重要作用[9], 并且大约 20% 的 COPD 吸烟者具有 Th2 高特征, 由此可见, 部分 COPD 患者体内骨膜蛋白表达水平明显升高。

3. 骨膜蛋白与慢性阻塞性肺疾病的发病机制

3.1. 炎症反应

COPD 属于一种慢性的气道炎性疾病, 它的主要病理特点就是出现炎症细胞渗透以及炎症介质释放, 病人血清还有痰液的骨膜蛋白数量同炎症因子呈正相关, 骨膜蛋白会参与到 COPD 炎症反应之中, 一方面它可以作为损伤有关的分子形式, 和模式识别受体 TLR4、Toll 样受体 4 之类结合在一起之后引发细胞内部信号转导, 从而吸引炎症细胞比如中性粒细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞募集活化, 并且释放出多种炎症介质如 IL-6、TNF- α 等加剧气道炎症。另一方面, 骨膜蛋白可调节气道上皮细胞功能, 促进气道上皮细胞产生黏蛋白和趋化因子, 造成气道内炎症细胞浸润和黏液分泌增多, 引起气道阻塞加重而引发炎症反应[10]。骨膜蛋白也可以促进其他趋化因子如(CCL2、CCL5)的表达以吸引更多的炎症细胞(如嗜酸性粒细胞和巨噬细胞)迁移至炎症部位, 加剧气道炎症[11]。骨膜蛋白在 Th2 型炎症中的角色也至关重要, 它作为 Th2 细胞与其他免疫细胞的桥梁, 加剧了与 COPD 相关的气道炎症[12]。

3.2. 气道重塑与纤维化

COPD 的一个重要病理特点是气道重塑。气道重塑主要表现在气道壁增厚、气道平滑肌增生以及胶原蛋白沉积等方面。骨膜蛋白也会影响气道重塑, 其会影响成纤维细胞活性, 从而刺激胶原蛋白(如 COL1A1、COL3A1)的形成, 促进胶原蛋白沉积, 引起气道壁增厚及气道纤维化。COPD 患者气道中胶原过度沉积而细胞外基质成分失衡, 其气道中弹性蛋白减少。骨膜蛋白可能会通过活化 TGF- β /Smad 通路导致上述情况发生。骨膜蛋白可刺激平滑肌细胞增殖, 并增加细胞外基质合成和分泌, 使气道狭窄加重, 这同样也是 COPD 进展过程中的一个重要特征[13]。

4. 骨膜蛋白在 COPD 诊断中的运用

4.1. 血清骨膜蛋白水平

已有研究证据显示, 血清骨膜蛋白水平在 COPD 的病理进程当中有着重要的生物学价值意义。张毛

为等[14]学者通过病例对照研究发现, COPD 患者组血清骨膜蛋白浓度较健康人群对照组增加约 1.8~2.5 倍($P < 0.01$), 提示骨膜蛋白可能作为炎症介质参与了气道重塑的病理过程, Golpe 团队[15]从致病因素角度进一步开展研究, 把受试者分为由烟草引起的 COPD (T-COPD)、由生物质烟雾引起的 COPD (B-COPD) 以及健康人类并检测包括骨膜蛋白在内的炎性生物标志物水平, 结果显示, 与健康对照组相比, 烟草烟雾和生物质烹饪诱导的 COPD 患者血清骨膜蛋白水平更高, 证实不同病因引起的 COPD 均存在骨膜蛋白表达异常。

Carpaij 等[16]在 Golpe 团队的基础上使用了分层研究设计, 通过纳入 COPD 现症吸烟者、COPD 戒烟者、健康吸烟者及健康非吸烟者四组研究对象, 证实 COPD 患者无论当前是否吸烟, 其血清骨膜蛋白水平均高于健康吸烟者, 提示该生物标志物的升高与疾病状态而不是吸烟有关。上述一系列研究均支持骨膜蛋白是 COPD 炎症进程的生物标志物, 但其调控炎症通路的分子机制有待进一步探究。

4.2. 痰液骨膜蛋白水平

痰液是呼吸道分泌物, 含有大量炎症细胞和生物分子, 可以体现气道局部病理生理情况, Nejman-Gryz 等[17]的研究显示, COPD 患者痰液内骨膜蛋白水平明显高于健康人对照组, 而且与痰液内炎症细胞数量、炎症介质水平相关, 痰液骨膜蛋白水平还可以体现 COPD 患者气道重塑程度, 与气道壁厚度、胶原沉积指标有关, 检测痰液骨膜蛋白水平对 COPD 患者气道炎症、气道重塑评价有一定临床意义。

4.3. 骨膜蛋白与其他生物标志物联合应用

单一生物标志物在疾病检测中的准确率和特异性相对较弱, 如果将骨膜蛋白和其他生物标志物组合起来用于疾病检测, 或许能提高 COPD 的诊断效果。董媛等[18]学者的队列研究是通过 ROC 曲线来分析骨膜蛋白在慢性阻塞性肺病急性加重期(AECOPD)的诊断意义。对 62 名慢阻肺患者进行长期随访来建立 AECOPD 的预测模型得出: 骨膜蛋白联合中性粒细胞计数、CAT 评分联合对 AECOPD 的预测最有效。其研究表明可以将骨膜蛋白检测与肺功能指标(FEV1%预计值)、肺部影像等临床指标相结合, 建立多指标联合检测体系, 这对于 COPD 的早期筛查和随访有非常重要的意义。但需注意, 该生物标志物病理机制尚未完全明确, 其临床应用仍需多中心大样本研究验证。

5. 骨膜蛋白与 COPD 病情的相关性

5.1. 骨膜蛋白与肺功能的关系

哮喘 - 慢性阻塞性肺疾病重叠综合征(ACOS)被认为是慢阻肺的一种特殊表型, 肺功能是 COPD 病情严重程度的重要指标。余长芳团队[19]通过横断面研究揭示骨膜蛋白在 ACOS 病理生理学中的意义并证实患者血清骨膜蛋白浓度与肺功能指标 FEV1、FEV1%pred 呈显著负相关, 即血清骨膜蛋白浓度越高, 肺功能越差, ACOS 发病的风险越高, 其研究显示骨膜蛋白可能与 ACOS 患者的肺功能损伤相关, 可以作为 COPD 患者并发 ACOS 的诊断指标。

5.2. 骨膜蛋白与慢阻肺急性加重的风险

慢阻肺急性加重(AECPOD)是 COPD 病程发展的关键事件, AECPOD 的特点是出现了急性加重的临床症状。AECPOD 会引发病情进一步发展、频繁住院、生活品质下降、死亡率提高等不良状况。张涛等[20]学者用前瞻性对照实验的设计方式, 选定 80 名 AECOPD 患者当作实验对象, 按照患者的临床表现把它们分成肺气肿型和非肺气肿型两个组($n = 40$)。从实验数据来看, 不管是哪一亚型, AECOPD 患者的血清骨膜蛋白水平均表现为显著高表达, 且肺气肿亚型表达更高, 这说明血清骨膜蛋白表达与病情严重程

度呈正相关, 综上, COPD 患者血清骨膜蛋白水平在急性加重期明显高于稳定期, 提示骨膜蛋白参与 COPD 进展, 其表达或许可作为衡量 COPD 表型异质性及预判病情进展的生物学标志。

5.3. 骨膜蛋白指导慢阻肺患者糖皮质激素的运用

一部分 COPD 在气道中存在 2 型炎症的基因表达, 该亚群与 ICS 吸入反应相关, 骨膜蛋白对慢阻肺患者稳定期全身激素使用也有指导意义。Matsusaka 等[21]发现, 高骨膜蛋白水平的 COPD 患者使用吸入 ICS/LABA 3 个月后 FEV1 能明显提高。一项前瞻性研究[22]得出类似结论, 其纳入 130 例病情稳定的 COPD 受试者, 受试者在清除期后使用 3 个月的 ICS/LABA, 结果显示高血浆骨膜蛋白水平与随后使用 ICS 和 LABA 的肺功能改善显著相关。这提示我们高骨膜蛋白的稳定期慢阻肺患者更适合吸入皮质醇类激素及长效 β_2 受体激动剂的联合治疗。其血清水平与痰嗜酸粒细胞百分比联合诊断敏感性及其特异性较高, 有助于指导糖皮质激素等抗炎药物的使用。类似其在哮喘中的作用, 骨膜蛋白未来或可预测慢阻肺患者对特定治疗的反应。

5.4. 骨膜蛋白作为慢阻肺患者营养不良的生物标志物

营养不良是慢阻肺患者常见的临床并发症, 黄挺[23]的研究表明, 有营养不良的重度 AECOPD 患者血清内骨膜蛋白含量增加, 且血清骨膜蛋白含量越高, 患者营养状况越差, 提示骨膜蛋白可能参与了重度 AECOPD 患者营养不良的发生, 是发生营养不良的危险因素之一, 血清骨膜蛋白水平可作为预测重度 AECOPD 患者是否存在营养不良的生物标志物。

5.5. 骨膜蛋白作为因 AECOPD 住院的 COPD 患者预后预测因子

Konstantelou 等[24]纳入 55 例连续因 AECOPD 入院的患者, 数据显示, 尽管因 AECOPD 住院的 COPD 患者入院时的血清骨膜蛋白水平高于出院, 但它们不能用作患者预后的预测指标。骨膜蛋白水平也与短期恶化结局无关, 包括住院时间、插管和/或机械通气需求和死亡率。此外, 尽管频繁加重者在出院时血清骨膜蛋白水平较高, 但这些水平与未来 AECOPD 或死亡风险无关。这些观察结果得出结论, 血清骨膜蛋白水平作为 COPD 住院患者未来风险的预测生物标志物的作用价值有限。

6. 骨膜蛋白与肺动脉高压

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是慢性阻塞性肺疾病临床常见的并发症, PH 主要病理特点是肺动脉重塑。PH 的发病机制尚未清楚, 目前认为主要与炎症、基因突变、肺动脉内皮细胞功能失调、血管平滑肌细胞过度增殖有关[25]。2000 年, 研究者发现, 骨形态发生蛋白受体 2 (bone morphogenetic protein receptor 2, BMPR2)基因突变是遗传性肺动脉高压重要病因, 大约有 70% 的家族性 PH 由 BMPR2 基因突变引起, 部分特发性 PH 中也存在 BMPR2 基因突变。骨膜蛋白可下调 BMPR2 及其下游相关信号的表达, 而 BMPR2 的突变是导致 PH 的重要因素[26]。Nie 等[27]的研究表明, 骨膜蛋白通过缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的正反馈信号传导促进缺氧患者的肺动脉重塑。降低 POSTN 可以改善 PH 小鼠的血流动力学和心脏反应, 减弱生长因子和 HIF-1 α 的释放, 并逆转 PH 患者肺动脉内皮细胞中下调的 BMPR2 表达, 而增加骨膜蛋白则具有相反的作用。在香烟烟雾暴露后肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)会产生大量活性氧(ROS), ROS 通过激活细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2)信号通路上调骨膜蛋白表达, 进而导致 PASMCs 的异常增殖和迁移, 加速肺血管壁增厚和管腔狭窄。骨膜蛋白在炎症微环境中表达显著上调, 可促进巨噬细胞募集和炎症因子释放(如 IL-6、TNF- α) [28], 同时增强氧化应激相关酶类的活性, 导致内皮细胞损伤和血管功能障碍。骨膜蛋白在人类和小鼠 PH 模型中的表达增加, 敲除骨膜蛋白减轻了小鼠的肺动脉高压。骨膜蛋白促进了 PH 动物及 PH 患者的疾病进展, 因此干预骨膜蛋白可有效减少 COPD 患者并发 PH [29]。

7. 骨膜蛋白在慢性阻塞性肺疾病治疗中的潜在作用

7.1. 靶向与分型治疗

靶向 Th2 嗜酸性粒细胞性相关生物制剂, 比如抗白细胞介素 4 (IL-4)、抗白细胞介素 5 (IL-5) 和抗白细胞介素 13 (IL-13), 用于治疗所有支气管哮喘效果不佳, 如果用细胞(嗜酸性粒细胞)或者分子(骨膜蛋白)生物标志物来选择病人则会更加有效, 这显示了个体炎症介质对推动炎症反应与确切疾病类型的重要性[30]。考虑到骨膜蛋白在 COPD 发病机制中的重要性, 以骨膜蛋白为靶点的治疗方法可能为 COPD 治疗提供新的途径。截至目前为止, 主流临床试验注册平台(如 ClinicalTrials.gov、中国药物临床试验登记与信息公示平台)中未发现以 POSTN 为直接靶点的药物进入临床试验阶段。目前, 针对骨膜蛋白的研究停留在临床前阶段, 部分研究探索了抗 POSTN 抗体或小分子抑制剂在动物模型中的作用, 动物实验中, 给予表达骨膜蛋白的小鼠直接靶向治疗抑制骨膜蛋白后, 小鼠肺部炎症明显减轻, 气道高反应性降低, 肺组织中胶原蛋白沉积减少, 肺功能有所改善, 但其尚未进入三期临床试验。POSTN 是 IL-4/IL-13 信号通路的下游产物, 尽管无直接靶向 POSTN 的药物, 现有靶向上游细胞因子的药物(如度普利尤单抗)已间接抑制 POSTN 表达。对于血嗜酸性粒细胞 ≥ 300 个/ μL 的慢阻肺患者, 2025 年 GOLD(慢性阻塞性肺疾病全球倡议)指南新增的生物制剂抗 IL-4、IL-13 药物度普利尤单抗可通过间接靶向抑制上游调控因子, 在三联吸入的基础上进一步降低慢阻肺患者中重度急性加重的风险[31]。POSTN 在 COPD 患者的气道重塑中高表达, 促进成纤维细胞活化和胶原沉积, 导致不可逆气流受限, 抑制 POSTN 可能减轻纤维化进程, 尤其适用于频繁急性加重、肺功能快速下降的亚组患者。当前生物制剂主要针对炎症细胞(如嗜酸性粒细胞), 但对结构性病变(如纤维化)干预有限, POSTN 抑制剂有望填补这一空白。骨膜蛋白在嗜酸粒细胞为主型慢阻肺病人中表达水平更高, 可能成为分型标准。未来可以通过 COPD 的亚型如嗜酸性粒细胞型、中性粒细胞型等筛选出可能受益于骨膜蛋白靶向治疗的患者, 从而实现个性化治疗。虽然骨膜蛋白靶向治疗在慢阻肺领域有一定的前景, 但依然处在试验阶段, 仍需要更多高质量的研究来确定疗效, 完善治疗方案, 找到更合适的患者群体。

7.2. 治疗监测与病情评估

骨膜蛋白水平变化能反映 COPD 的治疗效果, COPD 患者病情与骨膜蛋白水平相关, COPD 患者通过治疗(包括吸入糖皮质激素、支气管舒张剂等), 患者血清及痰液中骨膜蛋白水平显著下降, 骨膜蛋白水平下降情况与患者临床症状和肺功能情况有所关联, 提示骨膜蛋白可反映 COPD 的治疗效果。

8. 未来的研究发现

尽管目前对于骨膜蛋白在 COPD 中的作用已取得一些研究进展, 但骨膜蛋白的机制作用还未完全清楚, 其在临床应用仍存在一些问题。骨膜蛋白在 COPD 发病机制中的相关的信号通路和分子机制仍不清楚。骨膜蛋白作为生物标志物在 COPD 诊断和病情评估中的联合指标尚未确定。骨膜蛋白作为 COPD 靶向治疗药物的使用人群和治疗方案还需大规模高质量临床研究证明。未来的研究要对骨膜蛋白在 COPD 中的机制作用持续研究并明确最适合的联合诊断指标; 寻找更为有效的骨膜蛋白靶向治疗 COPD 的相关药物, 确定骨膜蛋白靶向治疗 COPD 的最佳适用人群, 为 COPD 的防治给予更加充足的理论支持及临床证据。

9. 结论

骨膜蛋白作为在 COPD 发病机制、诊断和治疗方面具有重要潜在意义的一种细胞外基质蛋白, 在参与 COPD 炎症反应、气道重塑、肺血管重塑以及肺泡结构破坏等病理过程中起到重要作用, 与 COPD 病

情进展、肺功能损害程度变化、急性加重、并发肺动脉高压等相关联, 结合其他生物标志物共同使用可能会提升对 COPD 的诊断准确率, 未来临床应用时, 以骨膜蛋白为靶点的治疗方式也许会给 COPD 个性化治疗开辟新的道路。当下对于骨膜蛋白在 COPD 中的研究仍然处于摸索阶段, 仍需不断探究去了解该蛋白具体的发挥作用机理及其在 COPD 治疗上的运用前景, 相信随着相关研究的持续深入发展, 骨膜蛋白会为 COPD 防治带来新转机。

参考文献

- [1] Wang, Z., An, J., Zhu, D., Chen, H., Lin, A., Kang, J., *et al.* (2022) Periostin: An Emerging Activator of Multiple Signaling Pathways. *Journal of Cell Communication and Signaling*, **16**, 515-530. <https://doi.org/10.1007/s12079-022-00674-2>
- [2] 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.
- [3] Nikoloudaki, G., Creber, K. and Hamilton, D.W. (2020) Wound Healing and Fibrosis: A Contrasting Role for Periostin in Skin and the Oral Mucosa. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **318**, C1065-C1077. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00035.2020>
- [4] Wishman, M.D., Sgrignoli, W.M., Patterson, B.M., Nepola, J.V., Wolf, B.R., Bozoghlian, M., *et al.* (2025) A Review of Periostin in Orthopedics. *Osteoarthritis and Cartilage Open*, **7**, Article ID: 100600. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2025.100600>
- [5] Dorafshan, S., Razmi, M., Safaei, S., Gentilin, E., Madjd, Z. and Ghods, R. (2022) Periostin: Biology and Function in Cancer. *Cancer Cell International*, **22**, Article No. 315. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02714-8>
- [6] Sonnenberg-Riethmacher, E., Miehe, M. and Riethmacher, D. (2021) Periostin in Allergy and Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 722170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722170>
- [7] Ono, J., Takai, M., Kamei, A., Azuma, Y. and Izuahara, K. (2021) Pathological Roles and Clinical Usefulness of Periostin in Type 2 Inflammation and Pulmonary Fibrosis. *Biomolecules*, **11**, Article 1084. <https://doi.org/10.3390/biom11081084>
- [8] Nagata, M., Nakagome, K. and Soma, T. (2020) Mechanisms of Eosinophilic Inflammation. *Asia Pacific Allergy*, **10**, e14. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2020.10.e14>
- [9] Oishi, K., Matsunaga, K., Shirai, T., Hirai, K. and Gon, Y. (2020) Role of Type 2 Inflammatory Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 2670. <https://doi.org/10.3390/jcm9082670>
- [10] Alzobaidi, N., Rehman, S., Naqvi, M., Gulati, K. and Ray, A. (2022) Periostin: A Potential Biomarker and Therapeutic Target in Pulmonary Diseases. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, **25**, 137-148. <https://doi.org/10.18433/jpps32306>
- [11] Iype, J. and Fux, M. (2021) Basophils Orchestrating Eosinophils' Chemotaxis and Function in Allergic Inflammation. *Cells*, **10**, Article 895. <https://doi.org/10.3390/cells10040895>
- [12] Janssen-Heininger, Y., Reynaert, N.L., van der Vliet, A. and Anathy, V. (2020) Endoplasmic Reticulum Stress and Glutathione Therapeutics in Chronic Lung Diseases. *Redox Biology*, **33**, Article ID: 101516. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101516>
- [13] 王心晓, 齐见旭, 冯书. 肺癌合并支气管哮喘患者白细胞介素-13 和骨膜蛋白表达水平与气道重塑严重程度的相关性分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28(1): 35-38.
- [14] 张毛为, 陈碧, 孙宜田, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者体内骨膜蛋白的表达及其意义[J]. 中国校医, 2021, 35(12): 940-942, 945.
- [15] Golpe, R., Martín-Robles, I., Sanjuán-López, P., Pérez-De-Llano, L., González-Juanatey, C., López-Campos, J.L., *et al.* (2017) Differences in Systemic Inflammation between Cigarette and Biomass Smoke-Induced COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **12**, 2639-2646. <https://doi.org/10.2147/COPD.S141068>
- [16] Carpaij, O.A., Muntinghe, F.O.W., Wagenaar, M.B., Habing, J.W., Timens, W., Kerstjens, H.A.M., *et al.* (2018) Serum Periostin Does Not Reflect Type 2-Driven Inflammation in COPD. *Respiratory Research*, **19**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0818-8>
- [17] Nejman-Gryz, P., Górska, K., Paplińska-Goryca, M., Proboszcz, M. and Krenke, R. (2020) Periostin and Thymic Stro-mal Lymphopoietin—Potential Crosstalk in Obstructive Airway Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 3667. <https://doi.org/10.3390/jcm9113667>
- [18] 董媛, 朱述阳, 卞宏, 等. 骨膜蛋白在慢性阻塞性肺病急性加重期的表达及诊断意义[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(29): 94-98.
- [19] 余长芳, 余海霞, 谭裕尧, 等. 血清 NGAL、VEGFA、Periostin 水平与哮喘——慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者肺功能的关系[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(8): 1546-1551.

- [20] 张涛, 王卓. 不同类型 COPD 急性加重期患者血浆 periostin、TNF- α 、ET-1 水平变化及其意义[J]. 贵州医药, 2022, 46(8): 1211-1212.
- [21] Matsusaka, M., Kabata, H., Fukunaga, K., Suzuki, Y., Masaki, K., Mochimaru, T., *et al.* (2015) Phenotype of Asthma Related with High Serum Periostin Levels. *Allergology International*, **64**, 175-180. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2014.07.003>
- [22] Park, H.Y., Lee, H., Koh, W., Kim, S., Jeong, I.A., Koo, H., *et al.* (2015) Association of Blood Eosinophils and Plasma Periostin with FEV1 Response after 3-Month Inhaled Corticosteroid and Long-Acting β_2 -Agonist Treatment in Stable COPD Patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **11**, 23-30. <https://doi.org/10.2147/copd.s94797>
- [23] 黄挺. 血清骨膜蛋白在重度 AECOPD 并发营养不良患者的表达[D]: [硕士学位论文]. 百色: 右江民族医学院, 2024.
- [24] Konstantelou, E., Papaioannou, A.I., Loukides, S., Bartziokas, K., Papaporfyriou, A., Papatheodorou, G., *et al.* (2017) Serum Periostin in Patients Hospitalized for COPD Exacerbations. *Cytokine*, **93**, 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.05.007>
- [25] Johnson, S., Sommer, N., Cox-Flaherty, K., Weissmann, N., Ventetuolo, C.E. and Maron, B.A. (2023) Pulmonary Hypertension: A Contemporary Review. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **208**, 528-548. <https://doi.org/10.1164/rccm.202302-0327so>
- [26] 赵欣, 韦清霞, 杨隼. 骨形态形成蛋白信号在内皮生理及肺动脉高压中的调控机制[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(6): 720-726.
- [27] Nie, X., Shen, C., Tan, J., Wu, Z., Wang, W., Chen, Y., *et al.* (2020) Periostin: A Potential Therapeutic Target for Pulmonary Hypertension? *Circulation Research*, **127**, 1138-1152. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.316943>
- [28] Bousseau, S., Sobrano Fais, R., Gu, S., Frump, A. and Lahm, T. (2023) Pathophysiology and New Advances in Pulmonary Hypertension. *BMJ Medicine*, **2**, e000137. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000137>
- [29] Yoshida, T., Nagaoka, T., Nagata, Y., Suzuki, Y., Tsutsumi, T., Kuriyama, S., *et al.* (2022) Periostin-Related Progression of Different Types of Experimental Pulmonary Hypertension: A Role for M2 Macrophage and FGF-2 Signalling. *Respirology*, **27**, 529-538. <https://doi.org/10.1111/resp.14249>
- [30] Nakagome, K. and Nagata, M. (2024) The Possible Roles of IL-4/IL-13 in the Development of Eosinophil-Predominant Severe Asthma. *Biomolecules*, **14**, Article 546. <https://doi.org/10.3390/biom14050546>
- [31] 陈典, 隆寰宇, 张丛溪, 等. 2025 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗、管理及预防全球策略更新要点解读[J]. 中国全科医学, 2025, 28(16): 1937-1949.