

# 分泌性磷酸化蛋白1在前列腺癌免疫治疗中的机制及研究进展

李莹莹<sup>1</sup>, 桑珊珊<sup>2</sup>, 管晓辉<sup>2</sup>, 杨佩颖<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>天津中医药大学第一附属医院肿瘤科, 天津

<sup>2</sup>中医国家临床医学研究中心, 天津

收稿日期: 2025年12月21日; 录用日期: 2026年1月16日; 发布日期: 2026年1月26日

## 摘要

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一, 传统治疗方法包括手术、化疗、放疗及雄激素剥夺治疗等, 患者初始可获益, 但绝大多数终将进展为去势抵抗性前列腺癌, 面临耐药难题。由于前列腺癌特殊的免疫逃逸机制及肿瘤微环境显著的免疫抑制特征, 免疫治疗收效甚微, 如何破解“冷肿瘤”困境成为关键。分泌性磷酸化蛋白1 (SPP1) 作为一种多功能磷酸化糖蛋白, 被认为是极具前景的治疗靶点, 其通过调节先天性和适应性免疫系统, 促进肿瘤血管生成、侵袭、转移和免疫抑制。本文针对SPP1的生物学特性、SPP1在前列腺癌中的作用、SPP1在前列腺癌免疫治疗中的新策略与生物标志物潜能等3个方面进行论述, 旨在揭示SPP1影响前列腺癌免疫治疗的科学内涵, 为临床转化提供理论支撑与参考。

## 关键词

前列腺癌, SPP1, 肿瘤微环境, 免疫治疗耐药, 作用机制

# Mechanisms and Research Advances of Secreted Phosphoprotein 1 in the Immunotherapy of Prostate Cancer

Yingying Li<sup>1</sup>, Shanshan Sang<sup>2</sup>, Xiaohui Guan<sup>2</sup>, Peiying Yang<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

<sup>2</sup>National Clinical Research Center for Chinese Medicine, Tianjin

Received: December 21, 2025; accepted: January 16, 2026; published: January 26, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 李莹莹, 桑珊珊, 管晓辉, 杨佩颖. 分泌性磷酸化蛋白 1 在前列腺癌免疫治疗中的机制及研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 2628-2635. DOI: 10.12677/acm.2026.161323

## Abstract

Prostate cancer remains one of the most prevalent malignancies affecting men worldwide. Although conventional therapeutic approaches-such as surgical resection, chemotherapy, radiotherapy, and androgen deprivation therapy (ADT)-often yield initial clinical responses, the majority of patients eventually progress to castration-resistant prostate cancer (CRPC), highlighting the persistent challenge of treatment resistance. Immunotherapeutic strategies have demonstrated limited success in prostate cancer, largely due to intrinsic immune evasion mechanisms and the establishment of a profoundly immunosuppressive tumor microenvironment (TME). As such, transforming the immunologically “cold” phenotype of prostate tumors into an immunoresponsive state represents a pivotal therapeutic goal. Secreted Phosphoprotein 1 (SPP1), also known as osteopontin, is a multifunctional phosphorylated glycoprotein that plays a central role in modulating both innate and adaptive immune responses, while simultaneously promoting tumor angiogenesis, invasion, metastasis, and immunosuppression. This review provides a comprehensive analysis of SPP1 from three perspectives: its molecular and biological characteristics, its pathogenic contributions to prostate cancer progression, and its potential utility as a predictive biomarker and therapeutic target in immunotherapy. By elucidating the mechanistic underpinnings of SPP1-mediated immune regulation in prostate cancer, this work aims to provide a robust theoretical framework to support future clinical translation.

## Keywords

Prostate Cancer, SPP1, Tumor Microenvironment, Immunotherapy Resistance, Mechanism of Action

Copyright © 2026 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

前列腺癌(Prostate cancer, PCa)是全球范围内男性最常见的泌尿生殖系统恶性肿瘤,其发病率在男性恶性肿瘤中排名第一,死亡率仅次于肺癌[1]。PCa 发病率在发展中国家呈逐年升高的趋势[2],局限性 PCa 的治疗包括根治性前列腺切除术、化疗、放疗和激素治疗,5 年生存率约为 99%[3]。然而大部分 PCa 患者通常在去势治疗后 18 个月会产生耐药性并进展为转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration resistant-prostate cancer, mCRPC) [4],现有化疗及新型内分泌疗法可在一定程度上获益,但仍面临耐药难题。因此,如何采取更科学、精准有效的前列腺癌治疗手段,成为医疗人员急需攻破的难题。

免疫治疗自 2010 年 sipuleucel-T (一种自体活性细胞免疫疗法)获批用于治疗 PCa [5]后展现潜力。针对 PCa 的免疫疗法通常包括免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)或针对肿瘤相关抗原的特异性单抗的被动免疫,但由于 PCa 特殊的免疫逃避机制、肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)显著的免疫抑制特征,致使 PCa 是典型的“冷肿瘤”,如何破解“冷转热”的密码,成为提升免疫疗效的关键。

分泌性磷酸化蛋白 1 (secreted phosphoprotein 1, SPP1),可以调节先天和适应性免疫系统,促进肿瘤血管生成、侵袭、转移和免疫抑制[6],其高表达水平与多种癌症预后不良和生存率降低有关[7]。本文旨在论述 SPP1 在 PCa 免疫治疗中的作用机制及应用前景,以期临床提供新的思路。

## 2. SPP1 的生物学特性

分泌性磷酸化蛋白 1 (secreted phosphoprotein 1, SPP1), 是一种磷酸化的富含唾液酸的非胶原骨基质蛋白, 是小整合素结合配体 N-连接糖蛋白(small integrin-binding ligandN-linked glycoproteins family, SIBLING)家族的成员[8], SPP1 是编码骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的基因, 位于 4 号染色体上, 尤其是 4q22.1 区域, SPP1 基因包含七个外显子, 它们经过选择性剪接从而产生不同的变体[9], SPP1 基因的独特剪接与癌症的发生、进展和预后有关[10]。

SPP1 广泛分布于细胞外基质(extracellular matrix, ECM)及血清、尿液和乳汁等多种体液中, 在调控细胞间通讯与维持组织稳态中具有不可或缺的生理作用。就细胞来源而言, SPP1 的表达并不仅限于特定的细胞类型, 其合成与分泌涉及成骨细胞、成纤维细胞及巨噬细胞、树突状细胞(DCs)、淋巴细胞等多种免疫细胞[11]。迄今为止, 已有两类 SPP1 蛋白被系统研究, 分别为细胞内型 SPP1 (intracellular SPP1, iOPN) 和分泌型 SPP1 (secreted SPP1, sOPN), 二者因在细胞内的定位不同而发挥不同的生物学功能[12]。iOPN 参与细胞骨架重排及信号转导通路, 并在髓系造血过程中发挥负向调控作用[13]; sOPN 则主要通过与整合素以及 CD44 等细胞表面受体的相互作用, 介导细胞黏附与迁移[12]。值得注意的是, 尽管 iOPN 主要定位于细胞内, 其仍具备与整合素和 CD44 等受体结合的能力[14], 在细胞迁移、细胞融合以及破骨细胞介导的骨吸收过程中具有重要功能。

不同部位以及不同细胞来源的 SPP1 也发挥着不同的作用。肿瘤来源的 SPP1 能够支持肿瘤细胞在血流中存活、使转移部位更具免疫抑制性[15]; 基质来源的 SPP1 可以通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)介导的信号通路富集 SP 群来促进肿瘤进展和血管生成[16]。此外, SPP1 蛋白广泛参与先天性免疫与适应性免疫系统的调节、骨组织重塑、细胞分化、细胞因子生成以及肿瘤进展等多种生物学过程[17]。SPP1 的生物学特征与免疫系统密切相关, 为后续探讨 SPP1 在前列腺癌免疫治疗中的潜在机制奠定了重要理论基础。

## 3. SPP1 在前列腺癌中的作用

### 3.1. SPP1 对前列腺癌免疫微环境的作用

#### 3.1.1. 调控巨噬细胞极化, 构建免疫抑制性微环境

研究表明, SPP1 是前列腺癌免疫微环境中“免疫抑制轴”的核心节点, SPP1 主要通过巨噬细胞上表达改变肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME), 促进肿瘤的发生、进展。Lyu 等[18]通过研究单细胞转录组学发现, 随着前列腺癌患者从激素敏感阶段进展到去势抵抗阶段, SPP1 高表达的肿瘤相关巨噬细胞(SPP1hi-TAM)逐渐取代其他髓系亚群, 成为 TME 中数量最多、抑制功能最强的免疫细胞。TAMs 可分为促炎性的 M1 型(抗肿瘤)和抑炎性的 M2 型(促肿瘤)。Fejza 等认为[19] SPP1 是塑造 TAMs 表型的关键调控因子, SPP1 能够被肿瘤细胞或 TME 中的其他细胞(包括巨噬细胞自身)分泌, 通过与整合素和 CD44 等受体结合, 强力诱导单核细胞向 M2 型 TAMs 分化和极化。其中 M2 型巨噬细胞反过来又大量分泌包括 SPP1、IL-10、TGF- $\beta$  在内的免疫抑制性细胞因子, 抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞等抗肿瘤免疫细胞的活性。WU 等[20]通过空间转录组及免疫荧光实验证实 SPP1<sup>+</sup>巨噬细胞与 FAP<sup>+</sup>癌相关成纤维细胞(CAF)形成正反馈环路, CAF 分泌 CSF1、IL-34 维持 SPP1<sup>+</sup>巨噬细胞存活, 后者释放 CXCL12、TGF- $\beta$  等因子激活 CAF, 促进胶原沉积与纤维化, 阻碍 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润, 进一步构造免疫抑制性微环境, 并削弱免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)在前列腺癌中的疗效。

#### 3.1.2. 通过 SPP1-CD44 信号轴抑制 T 细胞功能

除了间接通过巨噬细胞发挥作用, SPP1 还能直接作用于效应 T 细胞, 削弱其抗肿瘤能力。CD44 是

SPP1 的一个重要受体, 广泛表达于活化 T 细胞等多种免疫细胞表面[21]。Gordon 等[22]发现在前列腺癌肿瘤微环境中, 高浓度的 SPP1 与 CD8<sup>+</sup>T 细胞表面的 CD44 结合后传递抑制性信号, 诱导 T 细胞功能障碍甚至凋亡, 这种相互作用可抑制 T 细胞的增殖和 IFN- $\gamma$  等关键细胞因子的产生, 从而有效遏制 T 细胞介导的免疫杀伤效应。SPP1 通过 SPP1-CD44 轴的直接抑制作用, 协助肿瘤细胞突破机体最核心的抗肿瘤免疫防线[23], 因此被部分学者视为新型免疫检查点分子。

### 3.2. SPP1 促进前列腺癌的发展和转移

在前列腺癌的发生和发展过程中, SPP1 的角色从普通的基质蛋白转变为关键促癌因子, SPP1 兼具细胞黏附蛋白和细胞因子的双重功能属性, 深度介导了肿瘤进展的多个关键环节。

除了直接作用于前列腺癌细胞, SPP1 还能通过旁分泌机制, 调控肿瘤微环境中的其他细胞, 间接促进前列腺癌侵袭。WANG 等[24]在 Trans-well 侵袭实验中发现, SPP1 能够上调基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs)的表达和活性, 例如 MMP-2 和 MMP-9, 证实 SPP1-ERK-MMP 轴是 ADT 耐药及强化前列腺癌侵袭能力的重要机制, 同时, SPP1 还能促进尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)的表达, 进一步增强了肿瘤细胞对基质的降解能力。Pang 等[25]通过单细胞测序技术, 发现 SPP1 阳性的 TAMs 在 CRPC 的转移灶中显著富集, 直接参与并促进了肿瘤细胞的黏附、迁移和血管生成等多种恶性活动。Sanchis 等[26]研究发现 SPP1 在骨转移灶表达显著高于原发灶或其他器官转移灶, 并与 CAF 建立正反馈环路促进纤维化屏障, 在骨微环境中通过 PKA-SPP1 轴促进前列腺癌骨转移, 因此, SPP1 通过直接作用于肿瘤细胞和间接调控微环境细胞的双重策略, 构建了一个强大的促侵袭系统, 驱动前列腺癌发展并从原位向远处器官的转移。

### 3.3. SPP1 诱导前列腺癌免疫耐药

SPP1 作为前列腺癌免疫微环境中的关键信号分子, 通过与免疫细胞及肿瘤细胞之间复杂的相互作用, 形成高度协同的免疫抑制网络, 协助肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击。

#### 3.3.1. 与免疫检查点通路的协同作用

SPP1 与 PD-L1、CTLA-4 等经典免疫检查点通路之间存在密切的协同关系, 共同构筑了肿瘤免疫逃逸的多重壁垒。

多项泛癌种分析显示[27][28], SPP1 的表达水平与 PD-L1/CD274、PD-1/PDCD1、CTLA-4、LAG3、TIM-3/HAVCR2 等多种免疫检查点相关基因的表达呈现显著的正相关性。这充分说明 SPP1 可能参与了这些检查点分子的表达调控。尽管在前列腺癌中直接阐明 SPP1 调控 PD-L1 或 CTLA-4 表达的实验证据尚在积累中, 但其他肿瘤类型中的研究已提供了一些线索。例如, 有研究发现 SPP1 能够通过激活 NF- $\kappa$ B 等下游信号通路, 上调肿瘤细胞和巨噬细胞表面的 PD-L1 表达[29], 传递更强的 T 细胞抑制信号。此外, 一项研究提示在前列腺癌中, p53-SP1 轴可能调控了免疫检查点分子 CD276 (B7-H3)的表达[30], 这表明 SPP1 家族成员参与调控检查点分子在前列腺癌中是存在生物学基础的。基于此, SPP1 可能通过与免疫检查点通路协同作用, 共同加剧 T 细胞耗竭, 从而导致对免疫检查点抑制剂的抵抗。

#### 3.3.2. 激活促肿瘤信号通路, 间接促进免疫逃逸

SPP1 通过与细胞表面受体结合, 激活一系列促肿瘤信号通路, 形成促进前列腺癌免疫逃逸、耐药的间接机制。Messex 等[31]发现 SPP1 能够激活 PI3K/AKT/mTOR、MAPK/ERK1/2、JAK/STAT 以及 RhoA/RhoC 等信号通路。PI3K/AKT 通路激活后, 通过上调抑制性细胞因子的分泌, 并抑制促炎因子的产生, 从而间接削弱了抗肿瘤免疫反应。这些通路的持续激活不仅直接赋予肿瘤细胞更强的增殖、侵袭、转移和抗凋亡能力, 还能通过调控多种基因的转录, 影响细胞因子的分泌谱, 从而塑造有利于肿瘤生长

和免疫逃逸的微环境。

3.3.3. 介导免疫重编程，引发全身性耐药

邓鑫等[32]研究结果显示，高表达 SPP1mRNA 是 CRPC 患者对恩杂鲁胺耐药的危险因素；Cheng 等[33]发现，当前列腺癌发生骨转移时，骨微环境中的破骨细胞会产生大量的 SPP1，这些 SPP1 进入循环系统后，能够远程重编程骨外肿瘤的免疫微环境，直接抑制骨外肿瘤内 CD8<sup>+</sup>TCF1<sup>+</sup>前体 T 细胞的募集与分化，从而导致对免疫检查点抑制剂的全身性耐药。这些研究共同揭示了 SPP1 在肿瘤免疫逃逸中的多重身份和复杂机制，同时，在另一方面也证明 SPP1 是极具潜力的免疫治疗新靶点。

综上所述，免疫微环境中，SPP1 通过在免疫细胞上表达使细胞之间形成串扰，SPP1 通过调控免疫检查点通路、激活促肿瘤信号通路、介导免疫重编程等作用，局部与全身协同驱动免疫排斥，使肿瘤免疫微环境处于抑制状态，进一步驱动前列腺癌相关免疫检查点抑制剂耐药。

3.4. SPP1 影响前列腺癌的预后

大量临床数据和生物信息学分析一致表明，SPP1 的表达水平与前列腺癌患者的临床结局密切相关，高表达的 SPP1 是预后不良的危险因素[23]。

基于基因表达综合(GEO)数据库等大型公共数据库的回顾性研究和 Meta 分析发现，无论是在肿瘤组织的 mRNA 水平还是蛋白水平，SPP1 的表达在前列腺癌组织中均显著高于正常前列腺组织[34]。更重要的是，SPP1 的高表达与患者更差的总体生存期(Overall Survival, OS)和无生化复发生存期(Biochemical Recurrence-free Survival, BCR-FS)显著相关[23] [25]。例如，通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析可以清晰地观察到，SPP1 高表达组的患者生存曲线显著低于低表达组[35]。Cox 比例风险模型分析进一步证实，SPP1 可作为预测前列腺癌患者预后的独立生物标志物[36]。

特别是在疾病进展至 mCRPC 阶段，SPP1 的表达水平会进一步显著升高。研究发现，mCRPC 患者肿瘤组织和血浆中的 SPP1 水平均与不良预后和生存率下降直接关联[26]。这提示 SPP1 不仅参与了前列腺癌的早期发展，更在向前列腺癌晚期、致死性疾病的转化过程中扮演了核心驱动角色。SPP1 在动态监测与成本效益方面优于 PTEN 与 Gleason，但在特异性与证据等级上仍弱于传统指标，见表 1。建议作为辅助预后标志物与 PSA 联合使用，而非独立替代。

Table 1. Multidimensional comparison of SPP1 with classic PCa prognostic markers

表 1. SPP1 与经典 PCa 预后标志物多维比较

| 指标维度   | SPP1                            | Gleason 评分       | PSA 评分          | PTEN 缺失状态          |
|--------|---------------------------------|------------------|-----------------|--------------------|
| 预测准确性  | 中 - 高(多中心回顾性研究支持, HR ≈ 1.7~2.3) | 高(金标准, HR > 3.0) | 中(HR ≈ 1.3~1.8) | 高(HR ≈ 2.5~4.1)    |
| 检测便捷性  | 高(血清/组织均可, ELISA/qPCR)          | 中(需穿刺活检)         | 高(血清检测)         | 低(需 NGS/IHC)       |
| 成本     | 低 - 中(ELISA ≈ \$20~50/次)        | 中(病理 + 阅片)       | 极低(常规体检项目)      | 高(NGS ≈ \$300~500) |
| 动态监测能力 | 高(可纵向追踪)                        | 低(不可重复取材)        | 高(可连续监测)        | 低(基因组稳定)           |
| 特异性    | 中(多癌种表达, 非 PCa 特异)              | 高(组织学特异)         | 中(良恶性均可升高)      | 高(PCa 特异事件)        |
| 证据等级   | III 级(回顾性 + Meta 分析为主)          | I 级(前瞻性 + RCT)   | I 级(前瞻性 + 筛查数据) | II 级(前瞻性 + 队列)     |

4. SPP1 在前列腺癌免疫治疗中的新策略与生物标志物潜能

鉴于 SPP1 在前列腺癌免疫耐药和不良预后中的核心作用，靶向 SPP1 及其信号轴已成为极具潜力的免疫治疗新方向。

## 4.1. 联合免疫治疗的设想与挑战

前列腺癌免疫微环境中 T 细胞的浸润是其免疫治疗是否有效的关键。免疫治疗的机制是激活先天免疫和适应性免疫应答或抑制免疫抑制分子,在理想状态下,将靶向 SPP1 的药物与 PD-1/PD-L1 等免疫检查点抑制剂联合使用,有望起到“1 + 1 > 2”的协同增效作用。通过抑制 SPP1,可以打破由其主导的免疫抑制微环境,如减少 M2 型巨噬细胞、恢复 T 细胞功能等,将“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤,从而提高免疫检查点抑制剂的响应率。目前研究表明,mCRPC 伴骨转移可优先试用 anti-SPP1mAb 或 siRNA-LNP,从而阻断骨-肿瘤轴远程调控;针对 ICIs 耐药患者:探索整合素抑制剂 + CPI 联合,打破 SPP1-CD44-TAM 正反馈环路;非转移性 CRPC 患者,可考虑 SPP1 aptamer 作为液体活检指导下的个体化辅助疗法[33]。

然而,根据现有的检索结果,目前尚无公开报道的专门评估 SPP1 受体抑制剂联合免疫检查点阻断疗法治疗前列腺癌的临床前或临床试验。SPP1 及其受体被广泛认为是极有前景的靶点,但将其转化为有效的联合治疗策略仍面临诸多挑战,包括 1) 靶点异质性: SPP1 在多种细胞类型中表达,包括肿瘤细胞、巨噬细胞和成骨细胞,需明确靶向 SPP1 功能单元; 2) 药物开发难度: SPP1 为分泌型蛋白,传统小分子或抗体药物难以直接靶向其功能; 3) 免疫毒性风险: 系统性抑制 SPP1 或其通路可能影响骨代谢、免疫稳态等生理功能; 4) 缺乏专靶药物: 目前尚无进入临床 III 期的 SPP1 特异性抑制剂,其药物的特异性、安全性和最佳联合方案仍待验证。

## 4.2. SPP1 作为预测性生物标志物的探索

由于 SPP1 是分泌型蛋白的一种,它可以从肿瘤组织释放到血液循环中,因此,检测患者肿瘤组织或外周血中的 SPP1 水平,成为一种极具吸引力的非侵入性诊断和监测手段,对于前列腺癌患者的风险分层、预后判断以及指导个体化治疗具有重要的临床应用前景。

基于其强大的免疫抑制功能, SPP1 有望成为一个负向预测生物标志物。在多种癌症的临床研究中,治疗前血浆或肿瘤组织中高水平的 SPP1 与对 PD-1/PD-L1 抑制剂的较差反应率、不良预后显著相关[18][37],此外,一项 Meta 分析的数据显示, SPP1 在预测 ICIs 疗效方面表现出良好的区分能力[38]。因此, SPP1 不仅能够动态反映肿瘤侵袭性生物学行为,还可作为独立于 PD-L1 表达的预后分层指标,辅助识别 ICIs 原发性耐药的高风险人群,为临床决策和联合治疗策略的制定提供重要参考依据。尽管目前血清 SPP1 作为单一标志物的特异性和敏感性仍有待提高,但将其与其他标志物联用,或结合影像学检查,有望开发出更精准的活检策略,为前列腺癌的个体化诊疗提供有力支持。

## 5. 小结与展望

免疫治疗为前列腺癌患者带来了新的希望,然而其疗效仍受限于前列腺癌免疫微环境的复杂性及耐药机制。分泌性磷酸化蛋白 1 作为一种多功能细胞因子,在肿瘤免疫逃逸和治疗抵抗中发挥着关键作用。研究表明, SPP1 通过调控前列腺癌相关巨噬细胞极化、抑制 T 细胞功能,并激活促癌信号通路,显著削弱免疫治疗的效果。因此,靶向 SPP1 及其下游信号通路,已成为提升免疫治疗应答率的重要策略,但仍需前瞻性临床研究验证其效能。未来,结合 SPP1 表达水平作为生物标志物,优化药物联合顺序与患者筛选标准,有望实现“冷肿瘤”向“热肿瘤”的转化,突破前列腺癌免疫治疗的瓶颈,为更多患者带来更实质性的临床获益。

## 利益冲突声明

本文所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] Xu, H., Hou, Y., Zhao, Z., Zhang, J., Li, P., Cao, Y., *et al.* (2025) Cbp/p300, a Promising Therapeutic Target for Prostate Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 1045. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-07053-6>
- [2] Ju, W., Zheng, R., Zhang, S., Zeng, H., Sun, K., Wang, S., *et al.* (2022) Cancer Statistics in Chinese Older People, 2022: Current Burden, Time Trends, and Comparisons with the US, Japan, and the Republic of Korea. *Science China Life Sciences*, **66**, 1079-1091. <https://doi.org/10.1007/s11427-022-2218-x>
- [3] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [4] Wang, S. and Lu, X. (2025)  $\gamma\delta$  T Cells in Prostate Cancer. *International Review of Cell and Molecular Biology*, **397**, 1-21.
- [5] Sumanasuriya, S. and De Bono, J. (2017) Treatment of Advanced Prostate Cancer—A Review of Current Therapies and Future Promise. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **8**, a030635. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030635>
- [6] Li, X., Lian, J. and Lu, H. (2025) The Role of SPP1(+)TAMs in Cancer: Impact on Patient Prognosis and Future Therapeutic Targets. *International Journal of Cancer*, **157**, 1763-1771. <https://doi.org/10.1002/ijc.70018>
- [7] Brina, D., Ponzone, A., Troiani, M., Cali, B., Pasquini, E., Attanasio, G., *et al.* (2023) The Akt/mTOR and MNK/eIF4E Pathways Rewire the Prostate Cancer Translatome to Secrete HGF, SPP1 and BDNF and Recruit Suppressive Myeloid Cells. *Nature Cancer*, **4**, 1102-1121. <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00594-z>
- [8] Feng, S., Yuan, W., Sun, Z., Guo, X., Ling, J., Chang, A., *et al.* (2022) SPP1 as a Key Gene in the Lymph Node Metastasis and a Potential Predictor of Poor Prognosis in Head and Neck Carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, **51**, 620-629. <https://doi.org/10.1111/jop.13333>
- [9] Briones-Orta, M.A., Avendaño-Vázquez, S.E., Aparicio-Bautista, D.I., Coombes, J.D., Weber, G.F. and Syn, W. (2017) Osteopontin Splice Variants and Polymorphisms in Cancer Progression and Prognosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1868**, 93-108. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2017.02.005>
- [10] Xu, W., Bi, Z., Lu, L., Feng, F., Chen, L. and Zhang, C. (2025) Role of Osteopontin in Cancer: From Pathogenesis to Therapeutics (Review). *Oncology Reports*, **54**, 1-13. <https://doi.org/10.3892/or.2025.8969>
- [11] Chen, Y., Chen, C., Chen, R., Chen, H. and Chen, P. (2024) SPP1 mRNA Expression Is Associated with M2 Macrophage Infiltration and Poor Prognosis in Triple-Negative Breast Cancer. *Current Issues in Molecular Biology*, **46**, 13499-13513. <https://doi.org/10.3390/cimb46120806>
- [12] Inoue, M. and Shinohara, M.L. (2010) Intracellular Osteopontin (Iopn) and Immunity. *Immunologic Research*, **49**, 160-172. <https://doi.org/10.1007/s12026-010-8179-5>
- [13] Kanayama, M., Xu, S., Danzaki, K., Gibson, J.R., Inoue, M., Gregory, S.G., *et al.* (2017) Skewing of the Population Balance of Lymphoid and Myeloid Cells by Secreted and Intracellular Osteopontin. *Nature Immunology*, **18**, 973-984. <https://doi.org/10.1038/ni.3791>
- [14] Panda, V.K., Mishra, B., Nath, A.N., Butti, R., Yadav, A.S., Malhotra, D., *et al.* (2024) Osteopontin: A Key Multifaceted Regulator in Tumor Progression and Immunomodulation. *Biomedicine*, **12**, Article No. 1527. <https://doi.org/10.3390/biomedicine12071527>
- [15] Almgrami, R.T., Zhang, T., Zhao, Q., You, M., Liu, J. and Zhang, Y. (2025) Single-Cell Transcriptomic Analyses Provide Insights into SPP1+ Tam-Mediated Immune Suppression and CD8+ T Cell Dysfunction in Lung Cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **74**, Article No. 319. <https://doi.org/10.1007/s00262-025-04180-3>
- [16] Tan, Y., Zhao, L., Yang, Y. and Liu, W. (2022) The Role of Osteopontin in Tumor Progression through Tumor-Associated Macrophages. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 953283. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.953283>
- [17] Palma, A. (2025) The Landscape of spp1<sup>+</sup> Macrophages across Tissues and Diseases: A Comprehensive Review. *Immunology*, **176**, 179-196. <https://doi.org/10.1111/imm.13952>
- [18] Lyu, A., Fan, Z., Clark, M., Lea, A., Luong, D., Setayesh, A., *et al.* (2024) Evolution of Myeloid-Mediated Immunotherapy Resistance in Prostate Cancer. *Nature*, **637**, 1207-1217. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08290-3>
- [19] Fejza, A., Carobolante, G., Poletto, E., Camicia, L., Schinello, G., Di Siena, E., *et al.* (2023) The Entanglement of Extracellular Matrix Molecules and Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1270981. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1270981>
- [20] Wu, T., Li, X., Zheng, F., Liu, H. and Yu, Y. (2025) Intercellular Communication between FAP+ Fibroblasts and SPP1+ Macrophages in Prostate Cancer via Multi-Omics. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1560998. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1560998>
- [21] Zeng, P., Zhang, X., Xiang, T., Ling, Z., Lin, C. and Diao, H. (2022) Secreted Phosphoprotein 1 as a Potential Prognostic and Immunotherapy Biomarker in Multiple Human Cancers. *Bioengineered*, **13**, 3221-3239.

- <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2020391>
- [22] Gordon-Weeks, A. and Yuzhalin, A. (2020) Cancer Extracellular Matrix Proteins Regulate Tumour Immunity. *Cancers*, **12**, Article No. 3331. <https://doi.org/10.3390/cancers12113331>
  - [23] Zhang, Z., Liu, B., Lin, Z., Mei, L., Chen, R. and Li, Z. (2024) spp1 Could Be an Immunological and Prognostic Biomarker: From Pan-Cancer Comprehensive Analysis to Osteosarcoma Validation. *The FASEB Journal*, **38**, e23783. <https://doi.org/10.1096/fj.202400622rr>
  - [24] Wang, H., Li, N., Liu, Q., Guo, J., Pan, Q., Cheng, B., *et al.* (2023) Antiandrogen Treatment Induces Stromal Cell Reprogramming to Promote Castration Resistance in Prostate Cancer. *Cancer Cell*, **41**, 1345-1362.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.05.016>
  - [25] Pang, X., Xie, R., Zhang, Z., Liu, Q., Wu, S. and Cui, Y. (2019) Identification of SPP1 as an Extracellular Matrix Signature for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 924. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00924>
  - [26] Sanchis, P., Sabater, A., Lechuga, J., Rada, J., Seniuk, R., Pascual, G., *et al.* (2025) PKA-Driven SPP1 Activation as a Novel Mechanism Connecting the Bone Microenvironment to Prostate Cancer Progression. *Oncogene*, **44**, 3568-3579. <https://doi.org/10.1038/s41388-025-03511-z>
  - [27] Dovrolis, N., Katifelis, H., Grammatikaki, S., Zakopoulou, R., Bamias, A., Karamouzis, M.V., *et al.* (2023) Inflammation and Immunity Gene Expression Patterns and Machine Learning Approaches in Association with Response to Immune-Checkpoint Inhibitors-Based Treatments in Clear-Cell Renal Carcinoma. *Cancers*, **15**, Article No. 5637. <https://doi.org/10.3390/cancers15235637>
  - [28] Cha, S.M., Park, J., Lee, Y.J., Lee, H.J., Lee, H., Lee, I.W., *et al.* (2024) SPP1+ Macrophages in HR+ Breast Cancer Are Associated with Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *NPJ Breast Cancer*, **10**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00695-7>
  - [29] Mangiola, S., McCoy, P., Modrak, M., Souza-Fonseca-Guimaraes, F., Blashki, D., Stuchbery, R., *et al.* (2021) Transcriptome Sequencing and Multi-Plex Imaging of Prostate Cancer Microenvironment Reveals a Dominant Role for Monocytic Cells in Progression. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 846. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08529-6>
  - [30] Shi, W., Wang, Y., Zhao, Y., Kim, J.J., Li, H., Meng, C., *et al.* (2023) Immune Checkpoint B7-H3 Is a Therapeutic Vulnerability in Prostate Cancer Harboring PTEN and TP53 Deficiencies. *Science Translational Medicine*, **15**, eadf6724. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adf6724>
  - [31] Messex, J.K., Byrd, C.J., Thomas, M.U. and Liou, G. (2022) Macrophages Cytokine Spp1 Increases Growth of Prostate Intraepithelial Neoplasia to Promote Prostate Tumor Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 4247. <https://doi.org/10.3390/ijms23084247>
  - [32] 邓鑫, 刘豪, 陈猛, 等. FOXA1、GAD1、SPP1 表达与去势抵抗性前列腺癌患者对恩杂鲁胺耐药的关系[J]. 中国性科学, 2025, 34(7): 28-33.
  - [33] Cheng, J., Jin, Z., Su, C., Jiang, T., Zheng, X., Guo, J., *et al.* (2025) Bone Metastases Diminish Extraosseous Response to Checkpoint Blockade Immunotherapy through Osteopontin-Producing Osteoclasts. *Cancer Cell*, **43**, 1093-1107.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.03.036>
  - [34] Zhu, H., Lin, Q., Gao, X. and Huang, X. (2023) Identification of the Hub Genes Associated with Prostate Cancer Tumorigenesis. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1168772. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1168772>
  - [35] Huang, T., Ye, W. and Lin, X. (2021) A Pan-Cancer Study: The Immunological and Prognostic Significance of Aberrant SPP1 Expression on Tumors.
  - [36] Chen, S., Deng, B., Zhao, F., You, H., Liu, Y., Xie, L., *et al.* (2024) Silencing SPP1 in M2 Macrophages Inhibits the Progression of Castration-Resistant Prostate Cancer via the MMP9/TGFβ1 Axis. *Translational Andrology and Urology*, **13**, 1239-1255. <https://doi.org/10.21037/tau-24-127>
  - [37] Cao, M., Deng, Y., Hao, Q., Yan, H., Wang, Q., Dong, C., *et al.* (2025) Single-Cell Transcriptomic Analysis Reveals Gut Microbiota-Immunotherapy Synergy through Modulating Tumor Microenvironment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02226-7>
  - [38] Wei, F., Azuma, K., Nakahara, Y., Saito, H., Matsuo, N., Tagami, T., *et al.* (2023) Machine Learning for Prediction of Immunotherapeutic Outcome in Non-Small-Cell Lung Cancer Based on Circulating Cytokine Signatures. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **11**, e006788. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-006788>