

· 综 述 ·

骨膜蛋白在骨退行性疾病中的研究进展[△]

王昭衡, 朱大学, 陈海伟, 康学文*

(兰州大学第二医院骨科, 甘肃兰州 730030)

摘要: 骨膜蛋白 (periostin, POSTN) 作为一种细胞外基质蛋白, 在大多数正常组织、细胞中低水平表达, 然而在病理性部位却高度表达。POSTN 通过与细胞表面的整合素结合并激活 Wnt/ β -catenin、NF- κ B 等多条信号通路, 导致疾病的发生与发展。近年来研究发现 POSTN 在骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 的软骨细胞中高度表达, 并通过促进其细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的降解和上调软骨细胞中的炎症因子, 加速 OA 的进展。最近的研究表明, 在退变的椎间盘细胞中 POSTN 也表达增加, POSTN 可能是调控椎间盘退变 (Intervertebral disc degeneration, IVDD) 的关键因子。另外, POSTN 还可以促进骨的形成、再生与修复, 为骨质疏松提供新的治疗方向。本文就 POSTN 参与调控骨退行性疾病的作用及机制进行综述。

关键词: 骨膜蛋白, 骨关节炎, 椎间盘退变, 骨质疏松

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 03-0232-05

Research progress of POSTN in bone degenerative diseases // WANG Zhao-heng, ZHU Da-xue, CHEN Hai-wei, KANG Xue-wen. Department of Orthopaedics, The Second Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Abstract: Periostin (POSTN), an extracellular matrix protein, is expressed at a low level in most normal tissues and cells, but highly expressed in pathological sites. POSTN leads to the occurrence and development of disease by binding to integrins on the cell surface and activating many signaling pathways, such as Wnt/ β -catenin, NF- κ B and so on. In recent years, it has been found that POSTN is highly expressed in chondrocytes of osteoarthritis (OA), and accelerates the progress of OA by promoting the degradation of extracellular matrix (ECM) and up-regulating inflammatory factors in chondrocytes. Moreover, recent studies have shown that the expression of POSTN is also increased in degenerative intervertebral disc cells, and POSTN may be a key factor in the regulation of intervertebral disc degeneration (IVDD). In addition, POSTN can also promote bone formation, regeneration and repair, and provide a new direction for the treatment of osteoporosis. This article reviews the characteristic and mechanism of POSTN in the regulation of bone degenerative diseases.

Key words: periostin, osteoarthritis, intervertebral disc degeneration, osteoporosis

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 是一种动态的结构网络, 是组织微环境的重要组成部分。细胞外基质蛋白可以调节微环境, 调节周围细胞的行为和组织的稳态。严格控制 ECM 内稳态和重塑对于正常的器官内稳态、创伤愈合和组织修复至关重要^[1]。骨膜蛋白 (periostin, POSTN) 是一种非结构性的细胞外基质蛋白, 通常在大多数正常组织、细胞中低水平表达, 但在病理性部位高度表达, POSTN 最初被称作成骨细胞特异性因子-2^[2]。POSTN 的分子量是 90 kDa, 它包含 1 个 N 端的分泌性信号肽、1 个富含半胱氨酸的结构域 (EMI 结构域)、4 个 FAS1 结构域的串联重复序列和 1 个亲水的羧基端结构域 (CTD),

并且这些不同的结构域已被证实可以与多种蛋白质结合, 发挥不同的生物学功能^[3]。

因此, 虽然 POSTN 并不直接参与 ECM 的形成, 但由于 POSTN 存在不同的结构域, 使得 POSTN 在细胞与周围微环境之间起着重要的作用。大量的研究表明, POSTN 是多种疾病的潜在生物标志物。近年来, 越来越多的研究发现 POSTN 可以在一些退行性疾病中扮演举足轻重的作用, 尤其是骨性退行性疾病。因此本文着重综述并讨论了 POSTN 在骨退行性疾病中的作用及机制。

1 POSTN 的结构与功能

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.03.08

[△]基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (编号: 2020-0405-JCC-1568); 兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目 (编号: CY2019-MS10); 兰州大学第二医院 2019 年博士研究生培养专项基金项目 (编号: YJS-BD-09); 兰州市人才创新创业项目 (编号: 2019-RC-140)

作者简介: 王昭衡, 硕士研究生在读, 研究方向: 脊柱外科, (电话) 15339425802, (电子信箱) zhwang2020@lzu.edu.cn

* 通信作者: 康学文, (电子信箱) ery_kangxw@lzu.edu.cn

EMI 结构域是 EMILIN 家族的一员, 由大约 80 个氨基酸残基组成, 其中包括了 6 个高度保守的半胱氨酸残基^[4]。先前已经证明了 EMI 结构域可以与纤维连接蛋白和胶原纤维相互作用。Kii 等^[5]通过免疫共沉淀和原位邻近连接分析证明, POSTN 和纤维连接蛋白存在相互作用。Norris 等^[6]通过免疫沉淀和免疫金透射电镜实验表明, POSTN 可以直接与 I 型胶原蛋白相互作用。正因如此, POSTN 可以促进 ECM 的渗透和收缩^[3]。FAS1 结构域是 4 个 FAS1 结构的串联重复, 它能与 tenascin、bmp-1 和 ccn3 结合^[7]。并且 POSTN 还可以通过 FAS1 结构域与靶细胞表面的整合素 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha 6\beta 4$ 等结合, 激活细胞内多条信号通路^[8], 这也是 POSTN 发挥生物学功能的核心。CTD 含有 1 个富含精氨酸的肝素结合位点^[9], 这样的结合可能会调节细胞过程, 如细胞迁移和生长因子信号^[10]。

2 POSTN 与骨退行性疾病

2.1 POSTN 和骨关节炎

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种常见的关节软骨的退行性病变, 目前被广泛认为是一种涉及整个关节的疾病, 包括韧带、半月板、滑膜和关节囊。OA 的标志性病理特征是关节软骨的丢失^[11], 在 X 线片上通常显示为关节间隙狭窄。

已有的研究表明相比较于正常软骨细胞, OA 的软骨细胞中 POSTN 的表达显著增加^[12]。Attur 等^[13]发现 POSTN 可以以时间和剂量依赖性的方式增加 MMP-13 和 ADAMTS4 的表达, 并通过降解胶原蛋白和蛋白多糖促进软骨变性从而导致 OA, 并且当 POSTN 基因被 siRNA 转染抑制后, MMP-13 的表达降低。此外, POSTN 的这种诱导作用可以被 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制剂 CCT031374 所抑制, 这说明 POSTN 是通过激活 Wnt/ β -catenin 通路从而促进 OA 的。Chijimatsu 等^[14]发现 POSTN 可诱导培养的人软骨细胞中 MMP-1、MMP-3、MMP-13、IL-6、IL-8 和 NOS2 的表达增加并导致 OA, 并且这项研究中 POSTN 的诱导作用是通过 p65 的核易位从而激活 NF- κ B 信号通路完成的。Fan 等^[15]关于颞下颌骨关节炎 (TMJ-OA) 的研究中发现, POSTN 导致了 p65 的核易位, 随后影响了 ADAMTS5 的表达。所以, 对于 TMJ-OA 尚无非手术治疗方法, 因此以 POSTN/NF- κ B 轴为靶点可能成为治疗软骨退变的替代方案。另外, Han 等^[16]发现 POSTN 可以通过与酪

氨酸激酶受体 DDR1 相互作用并激活 DDR1, 进而上调 Akt 和 β -catenin 的表达, 使软骨中的胶原蛋白和蛋白多糖降解并且上调 MMP13 的表达。并且使用 DDR1 的抑制剂后可以缓解上述效应。上述试验均来自于对与年龄相关的自发性 OA, 除此以外, POSTN 在关节损伤导致的创伤性 OA 中的表达也有广泛的报道。创伤性 OA 至少占 OA 的 12%^[17]。Attur 等^[18]在手术诱导的 OA 模型小鼠中发现, POSTN^{-/-}小鼠除了保留了较好的软骨并表现出较少的退行性变化外, 发生滑膜炎的概率也显著降低。其研究表明 POSTN 基因的缺失可以保护关节免受软骨变性和骨改变的影响。Duan 等^[19]将含有 POSTN siRNA 的纳米复合物递送至创伤性 OA 小鼠关节内, 以抑制 POSTN 的表达; 发现创伤后 OA、软骨变性、软骨下骨硬化和异位骨化等得到了有效的缓解。并且该研究还表明, POSTN 的敲除抑制了 NF- κ B 信号通路的活性。除了动物模型, 在人的软骨细胞中也有关与 POSTN 的报道。Chinzei 等^[20]的研究表明, 用外源性 POSTN 处理细胞可以增加 MMP13 的表达, 但是并不影响 POSTN 自身的表达。然而当 POSTN 被 siRNA 转染抑制后, 包括 POSTN 和 MMP13 在内的所有基因的表达均降低, 这与 Attur 等^[13]的研究结果一致。从上述结果可以发现, 过多的 POSTN 可能通过激发分解代谢活性导致软骨降解, 而 POSTN 基因的缺失可能导致 ECM 合成和降解之间的不平衡, 这对维持软骨稳态至关重要。

2.2 POSTN 和椎间盘退变

椎间盘 (intervertebral disc, IVD) 是体内最大的无血管组织, 由 3 个部分组成, 分别是位于中央的髓核 (nucleus pulposus, NP)、纤维环 (annulus fibrosus, AF) 和承接上下椎体的两块软骨终板 (cartilage endplate, CEP)^[21-22]。NP 细胞主要由富含 II 型胶原蛋白、弹性蛋白和蛋白多糖的 ECM 组成。当脊柱运动时, NP 的球形结构可以显著分散压力, 支持大角度和低频运动, 并协助脊柱其他部位完成生理活动。AF 主要由交替的 I 型胶原纤维组成, 主要功能是防止 NP 在脊柱弯曲或扭转时突出。CEP 是厚度均匀的透明软骨组织, 主要由蛋白多糖和胶原纤维组成。椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 发展过程涉及到 NP 细胞过度凋亡、ECM 合成代谢和分解代谢的失衡、AF 破裂和 CEP 变性、钙化等, 这些病理变化不仅独立作用, 而且相互影响, 共同加速 IVDD 的发展。

一项对通过手术或捐赠获得的 11 例腰椎间盘标

本进行的免疫定位研究显示,在AF的内、外环和NP的部分细胞的细胞质中发现了POSTN^[23]。尤其在外环,大部分的IVD表现出免疫反应性。定量分析显示外环细胞中POSTN阳性细胞比例高达88.8%,而内环细胞为61.4%,NP中POSTN阳性细胞最少,平均表达率仅为18.5%。并且之后在沙鼠的IVD细胞中也观察到了类似的结果。此外还发现内环POSTN的阳性率与受试者年龄呈显著负相关。然而,Tsai等^[24]利用基因芯片技术获得IVDD的基因表达谱,通过PCR分析确定了POSTN等退变相关标志物的基因表达,结果显示在人退变的NP细胞中,POSTN基因的mRNA和蛋白水平升高。并且组织学检查显示,退变的椎间盘组织中POSTN的阳性染色明显高于非退变的椎间盘组织。该研究用针刺法诱导大鼠尾椎间盘退变,用免疫组织化学方法检测POSTN的表达,结果显示相较于非退变的椎间盘,针刺法诱导的大鼠退行性椎间盘中POSTN的表达增加了10.26倍。

虽然尚未有研究分析POSTN与CEP之间的作用机制,但关于POSTN与OA中软骨细胞的研究已有广泛报道。首先在空间上CEP是由软骨细胞组成的^[25],其次尽管在细胞排列和ECM的组织和功能上有明显差异,但CEP常被描述为一种与关节软骨非常相似的组织^[26]。因此未来可以从上述的POSTN与OA软骨细胞的研究中探索其与IVD细胞的作用机制。

除了ECM降解、炎症反应、氧化应激、线粒体功能障碍等内源性病理因素可以导致IVD细胞功能障碍进而造成脊柱的退行性变,机械应力也参与了IVDD发生发展。机械应力的大小和持续时间与IVD细胞凋亡率呈正相关,凋亡是导致IVDD的重要因素^[2]。最近的研究中,发现当机械应力增加时,POSTN是上调最为明显的分子之一^[27]。机械应力的超载在NP细胞纤维化中扮演着重要作用^[28],并且异常的脊柱机械负荷可以通过诱导细胞焦亡和神经内生长从而诱发IVDD^[29],所以可以猜测POSTN在脊柱受到异常机械负荷时表达上调,通过激活不同信号通路从而介导NP细胞纤维化并促进ECM的降解,最终导致IVD不可逆的退变。

2.3 POSTN与骨质疏松

POSTN是一种细胞外基质蛋白,其表达并不局限于骨,它主要表达于受到持续机械应力的富含胶原的纤维结缔组织,如牙周膜、心瓣膜和肌腱^[30]。在成人骨组织中,POSTN主要表达于骨膜、牙周韧带

和牙槽骨表面的成骨细胞,其表达是由TGF- β 诱导的。POSTN在骨膜中表达最高,它通过成骨细胞分化,细胞粘附,WNT信号通路和胶原交联来促进骨形成^[31]。一项基因芯片阵列系统研究了胶原诱导性关节炎基因的整体表达,研究得出POSTN基因是高度差异表达的基因之一,并且在疾病早期表达差异,这提示它们在胶原诱导性关节炎模型早期骨形成中发挥作用^[32]。在这项研究中,POSTN的作用可能是促进前成骨细胞和成骨细胞的存活,增加前赖氨酰氧化酶的活性。Merle等^[33]研究了从小鼠骨膜和颅骨分离的原代成骨细胞、成骨细胞样细胞系MC3T3-E1和体外分化的小鼠长骨破骨细胞POSTN mRNA的表达并用ELISA检测POSTN的分泌,检验出POSTN在成骨细胞分化早期出现,在成熟成骨细胞中表达增加3~10倍。因此,Merle等认为POSTN可以认为是早期成骨细胞分化和新骨形成的潜在生物标志物。Li等^[34]发现内源性过表达的POSTN可以修复骨髓间充质干细胞的成骨能力,并且POSTN基因修饰的骨髓间充质干细胞可促进去卵巢大鼠牙槽骨的再生。此外,骨膜蛋白样因子(perostin-like-factor, PLF)是POSTN的一种异构体,研究发现PLF可以在体内诱导骨形成,并且通过促进成骨细胞的增殖和分化而在体内促进骨的形成^[35]。

POSTN不仅在骨形成过程中发挥重要的作用,同样也参与了骨的修复与再生。POSTN在骨修复的各个阶段都发挥着多种作用,比如在骨修复的早期,骨膜内干细胞的最初激活,骨折骨痂中软骨和骨沉积的活跃期,以及骨膜内骨桥接和干细胞池的重建的最后阶段^[36]。有研究表明,在小鼠颅骨缺损模型中,POSTN能刺激移植的人脂肪组织间充质干细胞的存活和骨愈合能力^[37]。除此以外,POSTN基因可以促进兔下颌骨牵张成骨过程中的骨再生和钙化^[38]。甲状旁腺激素是目前用于骨质疏松症患者的骨合成治疗方法。Bonnet等^[39]证明POSTN在骨膜合成甲状旁腺激素的反应中扮演着举足轻重的角色,其作用是通过抑制骨细胞中硬化素的表达并且直接刺激WNT信号通路和成骨细胞功能介导的。他们的实验得出,与POSTN^{+/+}小鼠对比,POSTN^{-/-}小鼠的骨量、皮质骨体积和对甲状旁腺激素的反应力都较低。并且,在他们后续的研究中指出,POSTN的缺乏会增加成年小鼠骨骼异常机械负荷损伤的概率,因此POSTN对骨材料的特性、损伤积累和修复有着重要的影响^[40]。

然而,有趣的是,一项最新的研究中发现绝经后II型糖尿病妇女骨质疏松时血清POSTN的表达增

高^[41]。此外还有研究指出,患有骨纤维性发育不良的患者血清 POSTN 水平明显高于健康对照组,尤其是患有骨折史、多发性骨质增生和 McCune-Albright 综合征病史的患者^[42]。这样的研究发现与之前论述的结果相矛盾,因此未来需要进一步的研究来验证 POSTN 在骨质疏松中作用的机制。

3 总结与展望

综上所述, POSTN 作为一种细胞外基质蛋白,可以在多种组织和细胞中表达,尤其在受伤或发炎部位高度表达。POSTN 主要通过其 FAS1 结构域与靶细胞表面的整合素结合,激活不同的信号通路从而发挥相应的生物学作用。POSTN 不仅拥有促进骨形成、再生和修复的潜力,同时还参与多种骨退行性疾病的发生与发展,如骨质疏松、OA 和 IVDD。尽管在过去很长一段时间, POSTN 的研究取得了显著的进展,但是与骨退行性疾病的相关研究还很缺乏。因此,作为一个非常有潜力的生物学标志物和治疗靶点, POSTN 在促进骨退行性疾病的作用机制有待于进一步的研究。希望在不久的将来,新的研究会更广泛地探索 POSTN 在骨退行性疾病发病机制中的作用,并产生有用的诊断或治疗药物来改善人们的生活质量。

参考文献

[1] Wu T, Ouyang G. Matricellular proteins: multifaceted extracellular regulators in tumor dormancy [J]. *Protein Cell*, 2014, 5 (4) : 249-52.

[2] Zhu D, Zhou W, Wang Z, et al. Periostin: an emerging molecule with a potential role in spinal degenerative diseases [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 694800.

[3] Kudo A. The structure of the periostin gene, its transcriptional control and alternative splicing, and protein expression [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 11 (32) : 7-20.

[4] Doliana R, Bot S, Bonaldo P, et al. EMI, a novel cysteine-rich domain of EMILINs and other extracellular proteins, interacts with the gC1q domains and participates in multimerization [J]. *FEBS Lett*, 2000, 484 (2) : 164-168.

[5] Kii I, Nishiyama T, Kudo A. Periostin promotes secretion of fibronectin from the endoplasmic reticulum [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470 (4) : 888-893.

[6] 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.

[7] Takayama I, Tanabe H, Nishiyama T, et al. Periostin is required for matricellular localization of CCN3 in periodontal ligament of

mice [J]. *J Cell Commun Signal*, 2017, 11 (1) : 5-13.

[8] Gonzalez-Gonzalez L, Alonso J. Periostin: a matricellular protein with multiple functions in cancer development and progression [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 225.

[9] Sugiura T, Takamatsu H, Kudo A, et al. Expression and characterization of murine osteoblast-specific factor 2 (OSF-2) in a baculovirus expression system [J]. *Protein Expr Purif*, 1995, 6: 305-311.

[10] Ratajczak-Wielgomas K, Dziegiel P. The role of periostin in neoplastic processes [J]. *Folia Histochem Cytobiol* 2015, 53 (2) : 120-132.

[11] 马崇文, 张晓辉, 杨信信. MMP13 在骨关节炎发病机制中的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (19) : 1773-1776.

[12] Brophy RH, Cai L, Duan X, et al. Proteomic analysis of synovial fluid identifies periostin as a biomarker for anterior cruciate ligament injury [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27 (12) : 1778-1789.

[13] Attur M, Yang Q, Shimada K, et al. Elevated expression of periostin in human osteoarthritic cartilage and its potential role in matrix degradation via matrix metalloproteinase-13 [J]. *FASEB J*, 2015, 29 (10) : 4107-4121.

[14] Chijimatsu R, Kunugiza Y, Taniyama Y, et al. Expression and pathological effects of periostin in human osteoarthritis cartilage [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, 16: 215.

[15] Fan B, Liu X, Chen X, et al. Periostin mediates condylar resorption via the NF-kappaB-ADAMTS5 pathway [J]. *Inflammation*, 2020, 43 (2) : 455-465.

[16] Han T, Mignatti P, Abramson SB, et al. Periostin interaction with discoidin domain receptor-1 (DDR1) promotes cartilage degeneration [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (4) : e0231501.

[17] Briown TD, Johnston RC, Saltzman CL, et al. Posttraumatic osteoarthritis: a first estimate of incidence, prevalence, and burden of disease [J]. *J Orthop Trauma*, 2006, 20 (10) : 739-744.

[18] Attur M, Duan X, Cai L, et al. Periostin loss-of-function protects mice from post-traumatic and age-related osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23 (1) : 104.

[19] Duan X, Cai L, Pham CT, et al. Intra-articular silencing of periostin via nanoparticle-based siRNA ameliorates post-traumatic osteoarthritis in mice [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73 (12) : 2249-2260.

[20] Chinzei N, Brophy RH, Duan X, et al. Molecular influence of anterior cruciate ligament tear remnants on chondrocytes: a biologic connection between injury and osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26 (4) : 588-599.

[21] 陈海伟, 刘明强, 张广智. 核因子 E2 相关因子 2 在椎间盘退变中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (4) : 289-294.

[22] 王以典, 郭旭东, 康继贺. 褪黑素在椎间盘退变中的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (1) : 52-57.

[23] Gruber HE, Norris RA, Kern MJ, et al. Periostin is expressed by cells of the human and sand rat intervertebral discs [J]. *Biotech Histochem*, 2011, 86 (3) : 199-206.

[24] Tsai TT, Lai PL, Liao JC, et al. Increased periostin gene expression

- in degenerative intervertebral disc cells [J]. *Spine J*, 2013, 13 (3) : 289–298.
- [25] Gan Y, He J, Zhu J, et al. Spatially defined single-cell transcriptional profiling characterizes diverse chondrocyte subtypes and nucleus pulposus progenitors in human intervertebral discs [J]. *Bone Res*, 2021, 9 (1) : 37.
- [26] Pattappa G, Li Z, Peroglio M, et al. Diversity of intervertebral disc cells: phenotype and function [J]. *J Anat*, 2012, 221 (6) : 480–496.
- [27] Havlenova T, Skaroupkova P, Miklovic M, et al. Right versus left ventricular remodeling in heart failure due to chronic volume overload [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 17136.
- [28] Song M, Zhang Y, Sun Y, et al. Inhibition of RhoA/MRTF-A signaling alleviates nucleus pulposus fibrosis induced by mechanical stress overload [J]. *Connect Tissue Res*, 2021, 63 (1) : 53–58.
- [29] Fu F, Bao R, Yao S, et al. Aberrant spinal mechanical loading stress triggers intervertebral disc degeneration by inducing pyroptosis and nerve ingrowth [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 772.
- [30] Wang Z, An J, Zhu D, et al. Periostin: an emerging activator of multiple signaling pathways [J]. *J Cell Commun Signal*, 2022, 1212 : 45–57.
- [31] Walsh JS, Gossiel F, Scott JR, et al. Effect of age and gender on serum periostin: Relationship to cortical measures, bone turnover and hormones [J]. *Bone*, 2017, 99: 8–13.
- [32] Denninger KC, Litman T, Marstrand T, et al. Kinetics of gene expression and bone remodelling in the clinical phase of collagen-induced arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 43.
- [33] Merle B, Bouet G, Rousseau J C, et al. Periostin and transforming growth factor beta-induced protein (TGFbetaI μ) are both expressed by osteoblasts and osteoclasts [J]. *Cell Biol Int*, 2014, 38 (3) : 398–404.
- [34] Li D, Zhou W, Cao M. Periostin-modified bone marrow mesenchymal stem cells from osteoporotic rats promote alveolar bone regeneration [J]. *J Mol Histol*, 2019, 50 (6) : 493–502.
- [35] Zhu S, Barbe M F, Liu C, et al. Periostin-like-factor in osteogenesis [J]. *J Cell Physiol*, 2009, 218 (3) : 584–592.
- [36] De Lageneste DO, Colnot C. Periostin in bone regeneration [J]. *Periostin*, 2019, 1132: 49–61.
- [37] Heo SC, Shin WC, Lee MJ, et al. Periostin accelerates bone healing mediated by human mesenchymal stem cell-embedded hydroxyapatite/tricalcium phosphate scaffold [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3) : e0116698.
- [38] Jiang X, Chen J, Huang H, et al. Bone regeneration and mineralisation was promoted during distraction osteogenesis by human periostin gene in rabbit mandibular model [J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2020, 121 (5) : 506–511.
- [39] Bonnet N, Conway SJ, Ferrari SL. Regulation of beta catenin signaling and parathyroid hormone anabolic effects in bone by the matrix protein periostin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109 (37) : 15048–15053.
- [40] Bonnet N, Gineyts E, Ammann P, et al. Periostin deficiency increases bone damage and impairs injury response to fatigue loading in adult mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (10) : e78347.
- [41] Li J, Niu X, Si Q, et al. Plasma periostin as a biomarker of osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes [J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39 (4) : 631–638.
- [42] Guerin Lemaire H, Merle B, Borel O, et al. Serum periostin levels and severity of fibrous dysplasia of bone [J]. *Bone*, 2019, 121: 68–71.

(收稿:2022-01-12 修回:2022-06-29)
(同行评议专家:毛 路 钱 列)
(本文编辑:宁 桦)