• 论著 •

骨膜蛋白和p53在口腔白斑及鳞状细胞癌组织中的表达及意义

李群 关为群 张杨安 黄志超

福建医科大学附属协和医院口腔科 福州 350001

[摘要] 目的 探讨骨膜蛋白和p53在口腔白斑和口腔鳞状细胞癌组织中的表达、相关性及临床意义。**方法** 采用免疫组织化学法检测30例口腔正常黏膜、30例单纯增生白斑、38例异常增生白斑以及79例口腔鳞状细胞癌组织中骨膜蛋白和p53的表达情况，并分析表达的相关性。**结果** 对于骨膜蛋白阳性细胞面积指数和累积光密度值，除单纯增生与正常口腔黏膜的差异无统计学意义外，其余各组间的差异均有统计学意义（P<0.05）；对于p53阳性细胞面积指数和累积光密度值，除单纯增生白斑与正常口腔黏膜的差异无统计学意义外，其余各组间的差异均有统计学意义（P<0.05）。异常增生白斑和口腔鳞状细胞癌组织中骨膜蛋白与p53阳性表达呈线性正相关（P<0.05）。骨膜蛋白和p53的阳性表达与肿瘤的分化程度、肿瘤TNM分期以及有无淋巴结转移有关（P<0.05）。**结论** 骨膜蛋白和p53可能共同参与口腔鳞状细胞癌的癌变过程，骨膜蛋白和p53与肿瘤侵袭有关。

[关键词] 骨膜蛋白； p53； 口腔白斑； 口腔鳞状细胞癌； 癌变

[中图分类号] R 7303.231 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2019.01.002

Expression of periostin and p53 in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma

Li Qun, Guan Weiqun, Zhang Yang'an, Huang Zhichao. (Dept. of Stomatology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China)

This study was supported by Fujian Foundation for Medical Innovation (2018CXB-9).

[Abstract] Objective This study aimed to investigate the expression and clinical significance of periostin and p53 in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. **Methods** The material for immunohistochemical studies consisted of 30 cases of normal oral mucosa, 30 cases of hyperplasia leukoplakia, 38 cases of dysplastic leukoplakia and 79 cases of oral squamous cell carcinoma. **Results** The index of positive cell vessels and the value of integrated optical density of periostin and p53 between every two groups, except for oral normal mucosa and hyperplasia leukoplakia, were statistically significant (P<0.05). Periostin expression in dysplastic leukoplakia and oral squamous cell carcinoma positively correlated with that of p53. Furthermore, the expression levels of periostin and p53 were significantly related to TNM stage, tumour differentiation degree and lymph node metastasis (P<0.05). **Conclusion** Periostin and p53 may be involved in the carcinogenesis of oral squamous cell carcinoma and associated with tumour invasion.

[Key words] periostin; p53; oral leukoplakia; oral squamous cell carcinoma; carcinogenesis

口腔白斑病（oral leukoplakia）是发生在口腔黏膜上以白色为主的损害，不能被擦去，也不能以临床和组织病理学的方法诊断为其他可定义的损害，属于癌前病变或潜在恶性疾患（potentially malignant disorders，PMD）范畴，不包括吸烟、局部摩擦等局部因素去除后可以消退的单纯性过角化病[1]。研究[2]表明，15.6%~39.2%的白斑可发展为口腔鳞状细胞癌（oral squamous cell carcinoma）。

骨膜蛋白（periostin）又被称为成骨特异性因子（osteoblast-specific factor，OSF）-2，最早由日本学者Takeshita等从小鼠成骨细胞系中分离得到，是一种细胞外基质分泌性蛋白质。骨膜蛋白在多种肿瘤和细胞系中异常表达[3]，被认为与肿瘤

[收稿日期] 2018-05-15；[修回日期] 2018-10-10

[基金项目] 福建省医学创新课题资助项目（2018CXB-9）

[作者简介] 李群，住院医师，硕士，Email：sliniary@163.com

[通信作者] 关为群，主任医师，博士，Email：gwqluck@126.com

转移有关。肿瘤抑制蛋白p53的突变在口腔癌中较为常见，突变型p53在52.1%~80%的口腔鳞状细胞癌组织中有过表达[4]。

有研究[5-6]表明，在胃癌、食管癌中，骨膜蛋白与p53分别存在协同和抑制的作用。然而，目前关于骨膜蛋白和p53在口腔鳞状细胞癌中相互作用的研究尚未见报道。本研究通过检测骨膜蛋白和p53在口腔白斑、鳞状细胞癌组织中的表达情况，探讨其在口腔癌发生、发展、转移及浸润中的作用。评估其作为判断恶性肿瘤生物学行为指标的可行性，为探求肿瘤发生及转移相关基因、临床诊断及治疗提供依据。

1 材料和方法

1.1 组织标本

收集2010—2015年福建医科大学附属协和医院病理科有档案记载的口腔白斑和鳞状细胞癌石蜡包埋组织标本147例，患者术前未接受放射治疗、化学治疗处理。其中颊部病变33例，舌部病变41例，牙龈病变36例，唇部病变18例，口底病变19例。男性84例，女性63例，平均年龄（52±6.2）岁。根据国际卫生组织关于口腔黏膜癌前病变及口腔肿瘤的诊断及分类标准：单纯增生白斑30例，轻度异常增生白斑10例，中、重度异常增生白斑各14例；鳞状细胞癌Ⅰ级21例、Ⅱ级19例、Ⅲ级19例、Ⅳ期20例，高分化者28例、中分化者21例、低分化者30例，淋巴结转移48例。30例口腔正常黏膜作为对照。患者均签署知情同意书。本实验获得福建医科大学附属协和医院科研项目伦理委员会批准。

1.2 实验试剂与方法

兔抗人骨膜蛋白多克隆抗体以及小鼠单克隆p53抗体（Abcam公司，英国），免疫组织化学Elivision试剂盒及二氨基联苯胺（diaminobenzidine，DAB）显色剂（福州迈新生物技术开发有限公司）。

标本经过4%中性甲醛固定，采用石蜡包埋，厚度为4 μm连续切片。按照Elivision方法进行染色，抗原修复采用高压热修复方法，所用骨膜蛋白和p53抗体工作浓度为1∶100，用体积分数10%的磷酸盐缓冲液（phosphate buffer solution，PBS）代替一抗的病理切片作为阴性对照，已知口腔癌的阳性切片作为阳性对照。DAB显色，苏木精复染，乙醇脱水，二甲苯透明封片，用显微镜观察染色结果。

1.3 结果判断

参考姜洋等[7]、汤根兄等[8]的方法对染色结果进行分析，由2位病理专家双盲独立阅片评估，每例组织切片随机选择5个视野（× 200）用Image-Proplus 6.0软件测量其阳性细胞面积、阳性细胞面积百分比及平均光密度，计算累积光密度（integrated optical density，IA）。累积光密度=阳性细胞面积×平均光密度。同时计算单位面积（mm^2）内阳性细胞面积（μm^2），即为阳性细胞面积指数（$\mu m^2 \cdot mm^{-2}$，$\times 10^{-6}$）。

1.4 统计学分析

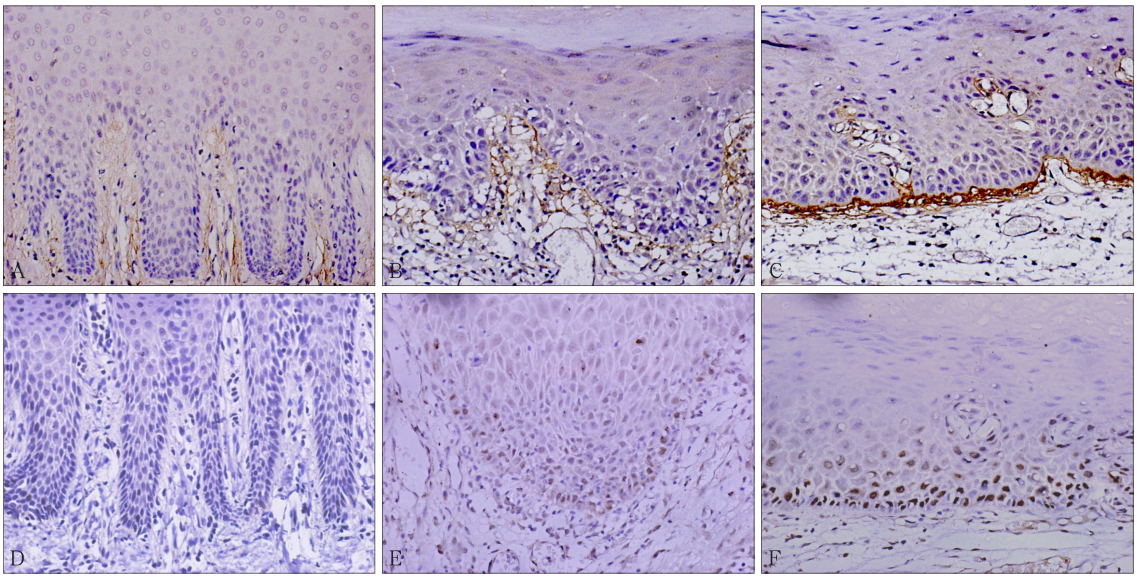
采用SPSS 18.0软件进行分析，统变量以平均值±标准差表示，计量资料比较采用ANOVA单因素方差分析。采用χ^2检验分析骨膜蛋白、p53表达与临床病理参数之间的关系；Spearman等级相关分析用于分析骨膜蛋白与p53的相关性，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学染色

骨膜蛋白阳性表达于细胞外基质中，在正常黏膜和单纯增生白斑组织中少量表达（图1A、1B），在异常增生白斑组织中表达逐渐增强（图1C），同时阳性细胞面积指数和IA值也相应增加（表1）。在鳞状细胞癌组织中的骨膜蛋白阳性表达多位于癌巢周围的细胞外基质中或散在分布（图2A、2B、2C）。阳性细胞面积指数和IA值在正常黏膜和单纯增生白斑组的表达差异无统计学意义（P=0.767，P=0.693），其余各组间两两比较差异均有统计学意义（P<0.05），在口腔鳞状细胞癌组表达明显高于单纯增生白斑组和异常增生白斑组（P<0.01）。

p53阳性表达于细胞核，在白斑组织中少量表达（图1E、1F）。随着异常程度的加重，p53阳性细胞面积指数和IA值也相应增加（表2）。在高分化鳞状细胞癌组织中，主要在癌巢周围的癌细胞区域分布（图2D）；在低分化鳞状细胞癌组织中，在癌细胞密集区域分布（图2F）。阳性细胞面积指数和IA值在正常黏膜和单纯增生白斑组表达的差异无统计学意义（P=0.718，P=0.684），其余各组差异均有统计学意义（P<0.05）。



A、B、C：骨膜蛋白在口腔正常黏膜、单纯增生白斑、中度异常增生白斑组织中的表达；D、E、F：p53在口腔正常黏膜、单纯增生白斑、中度异常增生白斑组织中的表达。

图 1 骨膜蛋白和p53在口腔正常黏膜、单纯增生白斑和中度异常增生白斑组织中的表达 Elivision染色 × 400

Fig 1 Periostin and p53 expression in oral normal mucosa, hyperplasia leukoplakia and moderate dysplasis Elivision staining × 400

表 1 口腔正常黏膜、白斑及鳞状细胞癌组织中骨膜蛋白的阳性细胞面积指数和IA值

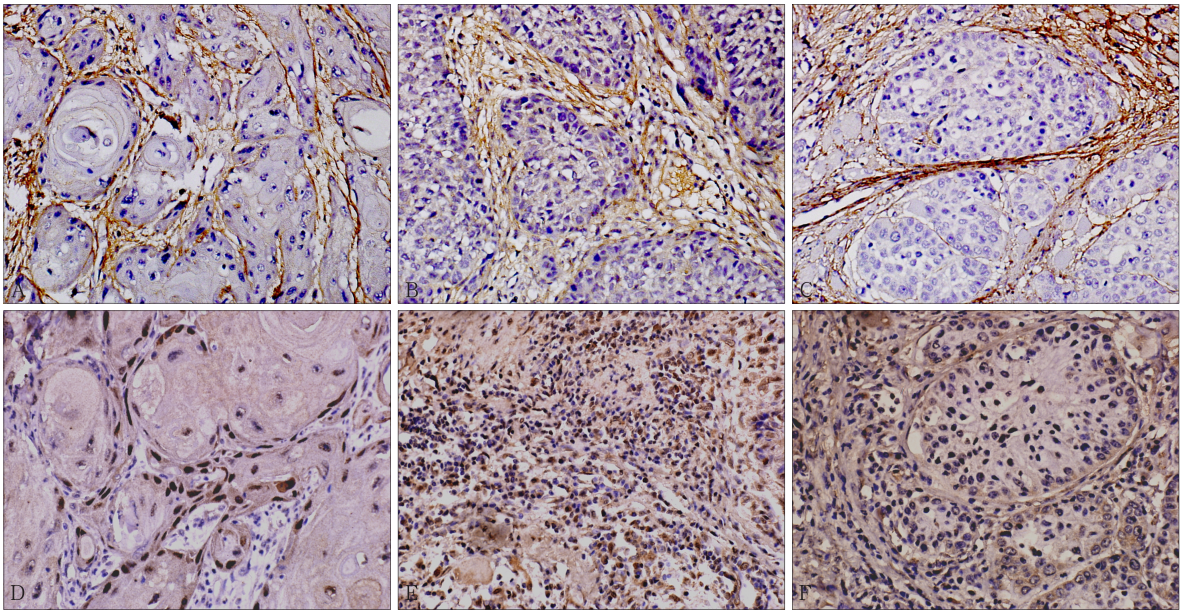
Tab 1 The index of positive cell vessels and the IA value of periostin in oral normal mucosa, oral leukoplakia and squamous cell carcinoma

组织类别	例数	阳性表达例数	阳性细胞面积/μm²	IA值（×10⁻⁶）
正常黏膜	30	8	2.51±1.30	15.41±1.63
单纯增生白斑	30	10	2.70±1.26	15.66±1.17
异常增生白斑	38	26		
轻度异常	17	11	8.70±1.60	26.43±1.50
中/重度异常	21	15	14.23±0.42	33.13±1.07
鳞状细胞癌	79	77		
Ⅰ期	21	20	18.69±2.81	38.15±1.42
Ⅱ期	19	18	26.77±2.03	44.26±2.11
Ⅲ期	19	19	33.47±1.77	51.29±2.67
Ⅳ期	20	20	45.36±1.56	60.01±1.36

表 2 口腔正常黏膜、白斑及鳞状细胞癌组织中p53的阳性细胞面积指数和IA值

Tab 2 The index of positive cell vessels and the IA value of p53 in oral normal mucosa, oral leukoplakia and squamous cell carcinoma

组织类别	例数	阳性表达例数	阳性细胞面积/μm²	IA值（×10⁻⁶）
正常黏膜	30	0	0	0
单纯增生白斑	30	4	4.68±0.12	5.73±0.94
异常增生白斑	38	20		
轻度异常	17	5	11.40±0.89	21.65±1.52
中/重度异常	21	15	12.50±0.24	28.35±0.64
鳞状细胞癌	79	62		
Ⅰ期	21	14	17.10±1.45	33.37±1.25
Ⅱ期	19	16	24.33±1.89	39.48±2.01
Ⅲ期	19	15	30.05±2.05	46.51±1.92
Ⅳ期	20	17	37.16±1.75	56.31±1.78



A、B、C：骨膜蛋白在高、中和低分化鳞状细胞癌组织中的表达；D、E、F：p53在高、中和低分化鳞状细胞癌组织中的表达。

图 2　图1骨膜蛋白和p53在鳞状细胞癌组织中的表达　Elivision染色　× 400

Fig 2　Periostin and p53 expression in oral squamous cell carcinomas　Elivision staining　× 400

骨膜蛋白在单纯增生白斑和异常增生白斑组中阳性表达率与正常黏膜组相比，差异无统计学意义（P>0.05），鳞状细胞癌组与正常黏膜组相比有显著性差异（P<0.01）。p53在单纯增生白斑、异常增生白斑以及鳞状细胞癌组中的阳性率与正常黏膜组相比，差异均具有统计学意义（P<0.05），见表3。

表 3　口腔正常黏膜、白斑以及鳞状细胞癌组织中骨膜蛋白与p53阳性率比较

Tab 3　The positive expression of periostin and p53 in oral normalmucosa, oral leukoplakia and squamous cell carcinoma

组织类别	例数	骨膜蛋白			p53		
		阳性细胞数（阳性率）	χ^2	P	阳性细胞数（阳性率）	χ^2	P
正常黏膜	30	8（26.7%）			0（0.0%）		
单纯增生白斑	30	10（33.3%）	1.22*	0.26	4（13.3%）	6.35**	0.01
异常增生白斑	38	26（68.4%）	1.32*	0.21	20（52.6%）	17.93**	0.00
鳞状细胞癌	79	77（97.4%）	9.07**	0.00	62（78.4%）	27.51**	0.00

注：与口腔正常黏膜相比，*P>0.05，**P<0.05。

2.2　单纯增生、异常增生白斑和口腔鳞状细胞癌组织中骨膜蛋白与p53表达的相关性

肿瘤的发生往往是多种基因同时或先后作用的结果。为此，笔者进一步研究了癌基因骨膜蛋白基因与抑癌基因p53出现阳性表达的相关性：在单纯增生白斑组织中，骨膜蛋白与p53的表达之间无相关性（r=1.133，P=0.261）；在异常增生白斑组织中，骨膜蛋白与p53的表达呈正相关（r=0.352，P=0.031）；在口腔鳞状细胞癌组织中，骨膜蛋白与p53的表达呈明显的正相关（r=0.601，P=0.010）。

2.3　骨膜蛋白、p53表达与口腔鳞状细胞癌临床病理因素的关系

将79例鳞状细胞癌组织中骨膜蛋白和p53的阳性表达率与患者临床资料做χ^2检验，由于相较于高分化癌组织，中分化及低分化的癌组织更容易发生局部浸润和远处转移，因此笔者将中、低分化的病例进行合并，结果显示骨膜蛋白和p53在口腔鳞状细胞癌组织中的表达与患者的性别、年龄、吸烟习惯无关（P>0.05），但与肿瘤的分化程度、TNM分期、淋巴结是否转移有关（P<0.05），见表4。

表 4 骨膜蛋白、p53在口腔鳞状细胞癌组织中的表达与临床病理因素间的关系

Tab 4 Relationship between periostin, p53 expressions and clinical pathological parameters in oral squamous cell carcinomas

临床病理因素		例数	骨膜蛋白				p53			
			阳性例数	阴性例数	χ^2	P	阳性例数	阴性例数	χ^2	P
性别	男	42	33	9	1.353	0.245	31	11	1.149	0.257
	女	37	31	6			29	8		
年龄	>60	55	54	1	0.574	0.449	48	7	0.690	0.313
	≤60	24	22	2			23	1		
吸烟	是	43	37	6	0.618	0.137	30	13	0.759	0.416
	否	36	29	7			27	9		
分化程度	高	34	29	5	4.800	0.028	26	8	20.230	0.000
	中/低	45	41	4			34	11		
TNM分期	Ⅰ~Ⅱ	38	29	9	5.593	0.018	37	1	6.580	0.015
	Ⅲ~Ⅳ	41	33	8			35	6		
淋巴结转移	是	48	39	9	5.792	0.016	36	12	5.390	0.021
	否	31	27	4			28	3		

3 讨论

口腔癌是头颈部肿瘤中常见的恶性肿瘤之一，病理类型以鳞状细胞癌为主，目前对于其病因和发病机制还不十分清楚，大量临床证据和动物实验证明，口腔癌一般都经历了从“正常黏膜—异常上皮增生—原位癌”规律性的变化过程[9]。

*p*53基因属于抑癌基因，其编码的蛋白质是一种能够调节细胞周期启动的转录因子，减慢或监视正常细胞的分裂，被称为“卫士基因”[10]，一旦突变则失去了抑制细胞增殖的作用而有利于肿瘤的发生。有研究[11]证实，*p*53基因失活可导致口腔黏膜上皮向癌变发展，甚至形成肿瘤，其可作为辅助检测口腔黏膜癌变的基因标志物。

笔者所在课题组研究发现，在异常增生阶段，p53的表达显著性增加，说明p53在口腔黏膜上皮细胞发生异常增生阶段就参与调节细胞过度生长，促使其成为“癌前病变”。

骨膜蛋白在人体多种正常组织表达，如在人外周血和脾脏极低表达，在唾液腺和胸腺较低表达，而在乳腺和皮肤表达较高且波动较大，在肝脏、淋巴结中表达较均匀，其表达量可能与组织纤维数量呈正相关[12]。作为一种独特的细胞外基质蛋白，骨膜蛋白可募集上皮细胞生长因子受体，调节细胞黏附、扩散以及生存能力，同时还能通过黏合细胞外基质其他蛋白质，从而调节细胞外基质的组成及相互作用。

笔者所在课题组[13]首次系统观察到骨膜蛋白在正常黏膜、单纯增生白斑以及异常增生白斑组织中主要表达在上皮基底层和棘层细胞，并且表达量随着异常程度的增加而上调，推测在此过程中骨膜蛋白参与重构了细胞周围基质，使细胞之间的黏附减弱，同时调节上皮细胞的增生，上皮细胞分泌炎症因子，如转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、成纤维细胞生长因子（fibro-blast growth factor，FGF），这些因子以旁分泌的方式作用于正常上皮细胞，使正常上皮细胞发生增生和演化。

因此，笔者所在课题组猜想，骨膜蛋白和p53可能共同促进了口腔正常黏膜上皮向异常上皮发展的过程。

骨膜蛋白在肿瘤细胞外基质中广泛表达，与其在正常组织中的表达有显著差异。目前，大部分研究表明骨膜蛋白过表达与许多肿瘤恶性程度相关，但有部分研究持不同的观点，如Isono等[14]发现骨膜蛋白可通过转化生长因子β活化激酶结合蛋白（transforming growth factor β activated kinase

binding protein，TAB）1/转化生长因子β活化激酶（transforming growth factor β activated kinase，TAK）1通路抑制膀胱癌细胞的侵袭。Kanno等[15]研究发现，骨膜蛋白对胰腺癌细胞具有促进和抑制的双重作用。可以看出骨膜蛋白对不同肿瘤组织的作用存在着争议，并且在某一种具体癌中的作用机制也不是很明确。本实验结果显示，口腔鳞状细胞癌中骨膜蛋白表达与正常口腔黏膜相比差异显著，这与Moniuszko等[16]研究骨膜蛋白在胃癌组织中的表达结果相一致，呈增加趋势。p53家族成员中的p73是一种特殊的转录因子，能授予细胞侵入表型。Landré等[17]在对胶质母细胞瘤的研究中发现，p73与骨膜蛋白可以形成一个完整的二聚体，通过直接激活肿瘤细胞骨膜蛋白的表达使细胞更具有侵袭性。Lister等[18]研究发现，骨膜蛋白是p53的一种转录目标蛋白质，在肿瘤生长、转移中至关重要，当剔除*p*53下调骨膜蛋白表达时，将显著减少肿瘤的侵入与对化学治疗的耐受。

对于骨膜蛋白和p53在口腔鳞状细胞癌中的相互作用，至今尚未见报道，本实验中骨膜蛋白和p53在分化程度越低、有淋巴结转移的鳞状细胞癌组织中的表达与在分化程度高、无淋巴结转移的鳞状细胞癌组织中的表达有显著差异，说明在骨膜蛋白和p53的共同作用下，肿瘤更具有侵袭性。进一步分析发现，单纯增生白斑组，p53和骨膜蛋白的出现无相关性；在单纯增生白斑组，p53的阳性表达率高于正常组，而骨膜蛋白却基本相似；在异常增生白斑组，p53的阳性表达率显著高于正常组，而骨膜蛋白与正常对照组的差异无统计学意义；在异常增生和鳞状细胞癌组，p53和骨膜蛋白的出现呈正相关，2种蛋白质在鳞状细胞癌中的阳性表达率明显高于正常对照组。上述结果进一步说明，在异常增生的早期，p53突变可能起主要作用；异常增生演变成鳞状细胞癌则是p53和骨膜蛋白共同作用的结果，肿瘤细胞增殖不断加剧，细胞间基质黏附减弱，导致鳞状细胞癌发生。有研究[19]证实，骨膜蛋白分泌上调可以看作是上皮细胞向间充质细胞转化的标志物，同时骨膜蛋白也是这个过程的感受器，上皮-间充质转化（epithelial mesenchymal transition，EMT）是上皮细胞与周围间充质相互作用过程中以上皮细胞极性消失及间充质特性获得为主要特征的过程，而这个过程主要负责原发肿瘤上皮细胞的去分化程序和播散转移定植网点，导致肿瘤恶性程度的增加[20]。值得一提的是，骨膜蛋白促进肿瘤侵袭和转移除了与其参与调控肿瘤细胞EMT外，还与骨膜蛋白能促进肿瘤细胞存活、诱导肿瘤血管的形成有关，但具体的机制还不是很清楚，值得深入研究。

总之，癌症被认为是一种细胞失调的疾病，癌基因和抑癌基因在细胞过度增殖导致肿瘤形成的过程中至关重要。骨膜蛋白与p53在口腔白斑以及口腔鳞状细胞癌组织中的表达及相关性研究有助于阐明口腔疾病的发生机制，对临床监测疾病的转归、预防疾病的发生具有一定的指导意义。

4 参考文献

[1] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会. 口腔白斑病的定义与分级标准(试行)[J]. 中华口腔医学杂志, 2011, 46(10): 579-580.
Chinese Stomatological Association Oral Mucosal Disease Committee. Oral leukoplakia definition and grading standards[J]. Chin J Stomatol, 2011, 46(10): 579-580.

[2] Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions[J]. CA Cancer J Clin, 2002, 52(4): 195-215.

[3] Lv H, Liu R, Fu J, et al. Epithelial cell-derived periostin functions as a tumor suppressor in gastric cancer through stabilizing p53 and E-cadherin proteins via the Rb/E2F1/p14ARF/Mdm2 signaling pathway[J]. Cell Cycle, 2014, 13(18): 2962-2974.

[4] 龙小佳, 何力, 王璐. HPV16E6和p53在口腔癌中的表达及相关性研究[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(21): 2326-2329.
Long XJ, He L, Wang L. Expression of HPV16E6 and p53 in oral cance[J]. J Third Mil Med Univ, 2016, 38(21): 2326-2329.

[5] Li B, Wang L, Chi B. Upregulation of periostin prevents P53-mediated apoptosis in SGC-7901 gastric cancer cells[J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(2): 1677-1683.

[6] Michaylira CZ, Wong GS, Miller CG, et al. Periostin, a cell adhesion molecule, facilitates invasion in the tumor microenvironment and annotates a novel tumor-invasive signature in esophageal cancer[J]. Cancer Res, 2010, 70(13): 5281-5292.

[7] 姜洋, 金晓明, 屠康. 平均阳性染色面积百分比法

分析免疫组化结果初探[J]. 生物医学工程学杂志, 2007, 24(3): 650-653.
Jiang Y, Jin XM, Tu K. A primary study using the method of average positive stained area percentage to measure the immunohistochemistry result[J]. J Biomed Eng, 2007, 24(3): 650-653.

[8] 汤根兄, 吴国英, 李静. Stat3和cyclinD1在口腔黏膜癌前病变和口腔鳞癌中的表达[J]. 口腔医学研究, 2011, 27(1): 40-43.
Tang GX, Wu GY, Li J. Stat3 and cyclinD1 expression in oral mucosal precancerous lesions and oral squamous cell carcinoma[J]. J Oral Sci Res, 2011, 27(1): 40-43.

[9] Eckert AW, Wickenhauser C, Salins PC, et al. Clinical relevance of the tumor microenvironment and immune escape of oral squamous cell carcinoma[J]. J Transl Med, 2016, 14: 85.

[10] 胡汪来, 吴缅. p53在肿瘤发生过程中的功能研究及进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2017, 47(1): 52-58.
Hu WL, Wu M. Study on the function of p53 in tumorigenesis and its progress[J]. Scienta Sinica Vitae, 2017, 47(1): 52-58.

[11] Hong Q, Ke C, Ji Y, et al. Expression and clinicopathologic significance of TUFM and p53 for the normal-adenoma-carcinoma sequence in colorectal epithelia[J]. World J Surg Oncol, 2017, 15(16): 238-240.

[12] Tilman G, Mattiussi M, Brasseur F, et al. Human periostin gene expression in normal tissues, tumors and melanoma: evidences for periostin production by both stromal and melanoma cells[J]. Mol Cancer, 2007, 6: 80.

[13] Koh SJ, Choi Y, Kim BG, et al. Matricellular protein periostin mediates intestinal inflammation through the activation of nuclear factor κB signaling[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0149652.

[14] Isono T, Kim CJ, Ando Y, et al. Suppression of cell invasiveness by periostin via TAB1/TAK1[J]. Int J Oncol, 2009, 35(2): 425-432.

[15] Kanno A, Satoh K, Masamune A, et al. Periostin, secreted from stromal cells, has biphasic effect on cell migration and correlates with the epithelial to mesenchymal transition of human pancreatic cancer cells[J]. Int J Cancer, 2008, 122(12): 2707-2718.

[16] Moniuszko T, Wincewicz A, Koda M, et al. Role of periostin in esophageal, gastric and colon cancer[J]. Oncol Lett, 2016, 12(2): 783-787.

[17] Landré V, Antonov A, Knight R, et al. p73 promotes glioblastoma cell invasion by directly activating POSTN (periostin) expression[J]. Oncotarget, 2016, 7(11): 11785-11802.

[18] Lister NC, Clemson M, Morris KV. RNA-directed epigenetic silencing of periostin inhibits cell motility [J]. R Soc Open Sci, 2015, 2(6): 140545.

[19] Wang W, Sun QK, He YF, et al. Overexpression of periostin is significantly correlated to the tumor angiogenesis and poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(2): 593-601.

[20] Sun L, Fang J. Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(23): 4493-4515.

（本文编辑 胡兴戎）