

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.031>

## 骨膜蛋白在各系统疾病中的研究进展

赵世杰, 王文荣 综述 安惠霞 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院肾内科, 哈尔滨 150000)

**[摘要]** 骨膜蛋白是一种外基质蛋白, 分子质量约为90 kD, 表达于人体多种组织器官及体液成分中, 其参与不同疾病发病机制的病理生理过程。骨膜蛋白亦是一种分泌型蛋白质, 可作为新型生物标志物, 有望成为疾病诊断与治疗的监测指标。

**[关键词]** 骨膜蛋白; 分泌性蛋白质; 生物标志物

## Research progress of periostin in various systemic diseases

ZHAO Shijie, WANG Wenrong, AN Huixia

(Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

**Abstract** Periostin, a kind of matricellular protein, molecular weight of 90 kD, which can be expressed in various tissues, organs and body fluids, and participates in pathophysiological pathogenesis process of different diseases. Periostin as a secreted protein that can be used as a novel biomarker, is promising to be an indicator for disease diagnosis and treatment.

**Keywords** periostin; secreted protein; biomarker

骨膜蛋白(periostin, POSTN)最早在小鼠成骨细胞系MC3T3-E1的cDNA文库中克隆发现的一种黏附分子, 含有811个氨基酸残基, 命名为成骨细胞特异性因子-2<sup>[1]</sup>。后因其在成年小鼠骨膜和牙周膜的特异性表达, 更名为骨膜蛋白<sup>[2]</sup>。近年来研究发现, POSTN与许多疾病相关, 其在胃部肿瘤的发生发展中高表达<sup>[3]</sup>, 作为支气管哮喘炎症和重构的生物标志物<sup>[4]</sup>, 也参与糖尿病肾病的病理生理过程<sup>[5]</sup>。由于POSTN在人体中广泛存在, 深入研究其在各系统中病理生理作用对疾病诊断与治疗具有重要意义。

### 1 POSTN 的结构、表达与调节

POSTN主要由成骨细胞及其前体分泌产生的, 分子质量约为90 kD, 含有1个典型的信号序列、4个同源重复结构区域(FAS结构域)和一个C末端区域, 缺少跨膜区域<sup>[1]</sup>。昆虫神经黏附蛋白-1(fascilin-1, FAS-1)是细胞相关黏附分子, FAS结构域与FAS-1相似<sup>[2]</sup>。POSTN的C末端区域通过黏合纤连蛋白、I型和V型胶原、细胞黏合素C等细胞外基质蛋白调节细胞外基质组成与相互作用<sup>[6]</sup>, 其可剪接产生4种POSTN同源异构体<sup>[7]</sup>。人POSTN

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-31

通信作者 (Corresponding author): 安惠霞, Email: ahxsnk@163.com

基因位于13号染色体,小鼠POSTN基因位于3号染色体,人和鼠的POSTN氨基酸约90%同源性<sup>[7]</sup>。

POSTN最初发现特异表达于牙和骨组织中<sup>[2]</sup>,研究发现其也在富含胶原蛋白的其他结缔组织中表达,如牙周韧带<sup>[2]</sup>、心脏瓣膜<sup>[8]</sup>、肌腱<sup>[9]</sup>。目前研究<sup>[10]</sup>证实POSTN在大多数健康成年人组织中都有表达,包括肾上腺、肺、甲状腺、胃、结肠、阴道、卵巢、睾丸和前列腺等。

Landré等<sup>[11]</sup>研究表明:P73转录因子通过整合蛋白上调POSTN表达,增加胶质母细胞瘤的迁移和侵袭能力。转化生长因子 $\beta$ (transforming-growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )调节成骨细胞<sup>[2]</sup>、肾小球及系膜细胞<sup>[12]</sup>的POSTN表达水平。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)诱导鼠间充质祖细胞增殖<sup>[13]</sup>。血管紧张素II通过调节Ras/p38 MAPK/CREB和ERK1/2/TGF- $\beta$ 1信号通路,促进心脏成纤维细胞POSTN分泌,提示POSTN在心肌纤维化中起重要作用<sup>[14]</sup>。制瘤素M通过诱导POSTN和TGF- $\beta$ 1的表达促进前列腺癌细胞的黏附、增殖及转移<sup>[15]</sup>。然而,纤维调节素可通过NF- $\kappa$ B(Nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)下调心肌成纤维细胞POSTN表达<sup>[16]</sup>。

## 2 骨膜蛋白与呼吸系统

POSTN由气道上皮细胞和肺成纤维细胞分泌,受细胞因子IL-4和IL-13诱导<sup>[17]</sup>。与健康对照组比较,支气管哮喘患者POSTN表达显著增高,激素治疗后POSTN水平明显降低<sup>[4]</sup>。最近一项研究<sup>[18]</sup>显示:过敏性哮喘患者的血清POSTN浓度高于非过敏性哮喘和COPD患者,血清POSTN浓度与哮喘患者血清总IgE水平相关。哮喘患者高水平的POSTN与哮喘发作和肺功能下降有关,POSTN水平升高与细胞因子IL-4和IL-13释放增多有关<sup>[19]</sup>。

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)患者血POSTN表达增多,在纤维化病灶、气道上皮及气道内皮下等区域可见POSTN表达,其表达水平可预测IPF的临床进展<sup>[20]</sup>。Song等<sup>[21]</sup>研究显示:吡非尼酮可抑制大鼠博来霉素诱导的POSTN和TGF- $\beta$ 1蛋白的表达水平,另外POSTN表达水平与TGF- $\beta$ 1以及纤维化评分显著相关,表明吡非尼酮可以通过抑制骨膜素和TGF- $\beta$ 1表达来实现抗纤维化的作用。POSTN致肺纤维化机制可能为POSTN增加胶原蛋白I在肺间质细胞表达,诱导TGF- $\beta$ 表达和细胞外基质沉积,交联胶原

蛋白,激活了成纤维细胞,最终导致纤维化<sup>[20]</sup>。综上所述,POSTN可以作为支气管哮喘、IPF的生物标志物,其在呼吸系统疾病诊断、治疗和预后等方面起重要作用。

## 3 骨膜蛋白与心血管系统

POSTN可参与多种心脏和血管病理生理过程。Cheng等<sup>[22]</sup>研究显示:急性心肌梗死患者血POSTN水平低于稳定性心绞痛患者,其本身POSTN水平也降低。Ling等<sup>[23]</sup>对50例诊断为急性ST段抬高心肌梗死的患者的一项研究显示:血清POSTN水平与左心室射血分数呈负相关,与心功能分级呈正相关,与肌钙蛋白T无相关性,且可作为短期治疗的预后指标。Devrim等<sup>[24]</sup>研究证实POSTN有助于心肌梗死后心肌恢复,对心脏起保护作用。Chen等<sup>[25]</sup>动物实验亦证实了敲除POSTN基因的小鼠通过介导PI3K/GSK3 $\beta$ /细胞周期蛋白D1信号通路来抑制梗死后心肌再生,提示POSTN在心肌重塑方面发挥重要作用。POSTN是心血管疾病的潜在生物标志物,仍有待更多的基础和临床研究进一步证实。

## 4 骨膜蛋白与泌尿系统

Wallace等<sup>[26]</sup>首先在人常染色体显性多囊肾病(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)的囊肿上皮细胞中发现POSTN过表达,亦发现POSTN在囊肿液中积聚,POSTN可通过结合细胞表面 $\alpha$ v $\beta$ 3整合素,激活整合素连接激酶(Integrin-Linked Kinase, ILK),而ILK可激活Akt/mTOR信号通路<sup>[27]</sup>,进而引起异常细胞增殖,且POSTN是新型的自分泌促分裂原,具有加速囊肿生长及促进间质重塑的潜力。Raman等<sup>[28]</sup>发现POSTN在肾集合管中的过度表达,引起波形蛋白、 $\alpha$ -肌动蛋白、IV型胶原表达增加,加速了ADPKD中的肾囊肿生长和纤维化及肾功能下降,然而在野生型小鼠正常肾组织中仅POSTN的表达不足以引起囊肿形成或纤维化。Olsan等<sup>[29]</sup>研究发现在小鼠ADPKD模型中通过介导IL-13和STAT6信号通路,POSTN表达增加,可成为治疗ADPKD的靶标。

在单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)模型中<sup>[30]</sup>,I型 $\alpha$ 1胶原和POSTN在野生型小鼠术后1周表达增多,在2周后表达明显增多,而在POSTN基因敲除小鼠中纤维化程度明显减轻,

POSTN表达与促进TGF- $\beta$ 水平相关, 使用POSTN多克隆抗体可通过调节TGF- $\beta$ 信号通路、炎症和凋亡途径减弱UUO诱导的肾纤维化。

研究<sup>[5]</sup>显示: POSTN mRNA在糖尿病肾病肾组织中表达增加。另一项研究<sup>[31]</sup>表明: POSTN DNA适体可以降低糖尿病小鼠血尿素氮水平, 减弱肾中纤连蛋白和I型胶原mRNA和蛋白表达。这为POSTN作为肾病诊断和治疗又新添一证据。

Wantanasiri等<sup>[32]</sup>将42例的狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)患者肾组织行免疫组织化学分析和常规染色, 发现POSTN在硬化的肾小球、间质纤维化区域、纤维化的血管中都有表达。与对照组比较, LN组肾POSTN染色评分与肾病理学的慢性指数评分具有相关性, 且与肾功能下降密切相关。后续研究<sup>[33]</sup>显示: MRL/lpr狼疮小鼠肾脏中POSTN表达、肾小球细胞增殖及细胞外基质增加; 另外, 在体外用血小板衍生生长因子处理的小鼠系膜细胞6 h后发现, 细胞内POSTN、增殖细胞核抗原及纤连蛋白表达水平分别提高了2.691, 2.308和1.442倍, 其可通过介导PI3K/Akt信号通路起作用, 提示POSTN介导LN细胞增殖和细胞外基质的产生, POSTN可作为LN疾病发生发展中的一个潜在评估指标。

综上所述, 无论在动物模型还是人肾疾病中, POSTN在不同肾病病理学组织中表达高度上调, 鉴于POSTN作为分泌分子的性质, 在血清和尿液中容易监测到, 可以考虑其作为一种反映肾脏损伤的标志物。

## 5 骨膜蛋白与肿瘤

POSTN在结肠癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌、骨肉瘤等肿瘤都有表达, 参与细胞外基质组成和重塑, 其在肿瘤间质中表达尤为广泛, 与正常组织表达有显著差异, 高表达的POSTN一般其侵袭力较强、预后较差<sup>[34-35]</sup>。Konac等<sup>[36]</sup>将实验对象分为去势抵抗性前列腺癌组、良性前列腺增生组和健康对照组, 发现与另外两组相比较, 去势抵抗性前列腺癌组血POSTN、纤连蛋白表达升高, 且POSTN与骨转移具有正相关, POSTN与血前列腺特异抗原表达无相关性, 提示POSTN参与肿瘤细胞迁移。目前研究<sup>[37]</sup>发现: 一些非编码的反义小RNA可以诱导POSTN转录基因沉默, 导致细胞活性丧失, 提示细胞活性及转移可通过表观遗传和转录调节POSTN表达完成, 为抑制肿瘤细胞

生长和转移提供了新的临床思路。研究<sup>[38]</sup>表明: POSTN促进肿瘤新生血管形成及肿瘤细胞生长, 增强肿瘤细胞侵袭力和黏附能力, 通过抑制血管内皮生长因子受体表达可以减弱肿瘤的生长和血管生成, 推测其作用机制为抑制POSTN结合细胞表面 $\alpha$ V $\beta$ 3整合素, 介导FAK及其信号通路来减弱肿瘤的生长和血管生成。从骨膜蛋白入手研究抗血管生成抑制剂, 对肿瘤的治疗有重要意义。

## 6 骨膜蛋白与牙周病

POSTN调节牙周膜细胞功能、促进牙周组织再生修复及胶原纤维形成, 还可以促进骨折愈合<sup>[39]</sup>。牙周膜中POSTN分布在细胞外基质和邻近的胶原纤维<sup>[2]</sup>, 后续研究发现POSTN亦表达于上皮结缔组织连接处, 可介导生理病理状态下结缔组织和上皮细胞之间的相互作用<sup>[40]</sup>。Tang等<sup>[41]</sup>研究发现: 与非炎症患者相比, 牙周炎患者牙周膜干细胞POSTN表达明显增高。高糖环境可刺激POSTN的表达, 促进人牙周膜干细胞分化增殖<sup>[42]</sup>。但Jamesha等<sup>[43]</sup>研究显示: 龈沟液POSTN水平随着牙周炎严重程度反而降低, POSTN表达与炎症的关系需进一步研究。

## 7 其他

在代谢疾病中, POSTN参与了糖代谢的调节。研究<sup>[44]</sup>发现: 2型糖尿病患者合并视网膜病变血清POSTN水平显著高于对照组和单纯糖尿病组, 增殖期视网膜病变患者POSTN水平明显高于非增殖期视网膜病变患者, 多变量logistic回归显示POSTN与2型糖尿病患者合并视网膜病变存在独立相关, 其作用机制可能为POSTN通过结合细胞表面 $\alpha$ V $\beta$ 3整合素, 激活激酶通路, 上调血管内皮生长因子受体的表达, 促进新血管的形成<sup>[38]</sup>, 其确切作用机制有待进一步完善。在骨学中, POSTN能促进骨骼发育、重构和增加骨强度。Ontsuka等<sup>[45]</sup>研究发现: POSTN显著沉积在伤口边缘肉芽组织的下方和真皮-表皮交界处, 且缺乏POSTN的小鼠表现出伤口修复延迟, 施加外源性POSTN后可改善伤口修复, 其机制主要是通过POSTN与 $\alpha$ V,  $\beta$ 3,  $\beta$ 5整合素结合, 介导FAK, STAT3, Akt和p44/42MAPK信号通路, 激活真皮成纤维细胞加速皮肤伤口修复。以上表明POSTN可以促进伤口愈合。

## 8 结语

POSTN参与多种疾病的病理生理过程, 目前对POSTN的作用仍需进一步探讨, 随着研究的深入, POSTN在各个系统相关疾病发生发展中的病理生理机制会更加的清楚, POSTN在疾病早期诊断、治疗及预后方面可为临床提供新的思路。

## 参考文献

1. Takesshita S, Kikuno R, Tezuka K, et al. Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I[J]. *Biochem J*, 1993, 294(Pt 1): 271-278.
2. Horiuchi K, Amizuka N, Takeshita S, et al. Identification and characterization of a novel protein, periostin, with restricted expression to periosteum and periodontal Ligament and increased expression by transforming growth factor beta [J]. *J Bone Miner Res*, 1999, 14(7): 1239-1249.
3. Zhong H, Li X, Zhang J, et al. Overexpression of periostin is positively associated with gastric cancer metastasis through promoting tumor metastasis and invasion[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 9927-9935.
4. Solanki B, Prakash A, Rehan H, et al. Effect of inhaled corticosteroids on serum periostin levels in adult patients with mild-moderate asthma[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2019, 40(1): 32-34.
5. Satirapoj B, Tassanasorn S, Charoenpitakchai M, et al. Periostin as a tissue and urinary biomarker of renal injury in type 2 diabetes mellitus[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124055.
6. Kii I, Nishiyama T, Matsumoto K, et al. Incorporation of tenascin-C into the extracellular matrix by periostin underlies an extracellular meshwork architecture[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(3): 2028-2039.
7. Kudo A. Introductory review: periostin-gene and protein structure[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(23): 4259-4268.
8. Kruzynska-Frejtag A, Machnicki M, Rogers R, et al. Periostin (an osteoblast-specific factor) is expressed within the embryonic mouse heart during valve formation[J]. *Mech Dev*, 2001, 103(1/2): 183-188.
9. Yoshida N, Yoshida K, Hosoya A, et al. Association of TIMP-2 with extracellular matrix exposed to mechanical stress and its co-distribution with periostin during mouse mandible development[J]. *Cell Tissue Res*, 2007, 330(1): 133-145.
10. Sun B, Guo W, Hu S, et al. Gprc5a-knockout mouse lung epithelial cells predicts ceruloplasmin, lipocalin 2 and periostin as potential biomarkers at early stages of lung tumorigenesis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13532-13544.
11. 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.
12. Sen K, Lindenmeyer MT, Gaspert A, et al. Periostin is induced in glomerular injury and expressed de novo in interstitial renal fibrosis[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(4): 1756-1767.
13. Noack S, Seiffart V, Willbold E, et al. Periostin secreted by mesenchymal stem cells supports tendon formation in an ectopic mouse model[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(16): 1844-1857.
14. Li L, Fan D, Wang C, et al. Angiotensin II increases periostin expression via Ras/p38 MAPK/CREB and ERK1/2/TGF-beta1 pathways in cardiac fibroblasts[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91(1): 80-89.
15. Lee MJ, Heo SC, Shin SH, et al. Oncostatin M promotes mesenchymal stem cell-stimulated tumor growth through a paracrine mechanism involving periostin and TGFBI[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(8): 1869-1877.
16. Kine A, Lunde IG, Naiyereh M, et al. The extracellular matrix proteoglycan fibromodulin is upregulated in clinical and experimental heart failure and affects cardiac remodeling[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0201422.
17. Skevaki C, Berg JVD, Jones N, et al. Immune biomarkers in the spectrum of childhood noncommunicable diseases[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5): 1302-1316.
18. Katoh S, Ikeda M, Shirai R, et al. Biomarkers for differentiation of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Asthma*, 2017. [Epub ahead of print].
19. Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K, et al. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels[J]. *Allergol Int*, 2015, 64(2): 175-180.
20. Naik PK, Bozyk PD, Bentley JK, et al. Periostin promotes fibrosis and predicts progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303(12): L1046-L1056.
21. Song X, Yu W, Guo F. Pirfenidone suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis and periostin expression in rats[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 1800-1806.
22. Cheng CW, Wang CH, Lee JF, et al. Levels of blood periostin decrease after acute myocardial infarction and are negatively associated with ventricular function after 3 months[J]. *J Investig Med*, 2012, 60(2): 523-528.
23. Ling L, Cheng J, Ding L, et al. Association of serum periostin with cardiac function and short-term prognosis in acute myocardial infarction patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88755.
24. Devrim AK, Sozmen M, Devrim T, et al. Periostin normalizes levels of cardiac markers in rats with experimental isoproterenol cardiotoxicity[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2017, 118(11): 705-709.
25. Chen Z, Xie J, Hao H, et al. Ablation of periostin inhibits post-infarction myocardial regeneration in neonatal mice mediated by the phosphatidylinositol 3 kinase/glycogen synthase kinase 3beta/cyclin

- D1 signalling pathway[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(6): 620-632.
26. Wallace DP, Quante MT, Reif GA, et al. Periostin induces proliferation of human autosomal dominant polycystic kidney cells through alpha V-integrin receptor[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(5): F1463-F1471.
27. Raman A, Reif GA, Dai Y, et al. Integrin-linked kinase signaling promotes cyst growth and fibrosis in polycystic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(9): 2708-2719.
28. Raman A, Parnell SC, Zhang Y, et al. Periostin overexpression in collecting ducts accelerates renal cyst growth and fibrosis in polycystic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315(6): F1695-F1707.
29. Olsan EE, West JD, Torres JA, et al. Identification of targets of IL-13 and STAT6 signaling in polycystic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315(1): F86-F96.
30. Hwang J, Yang S, Kim Y, et al. Experimental inhibition of periostin attenuates kidney fibrosis[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(6): 501-517.
31. Um JE, Park JT, Nam BY, et al. Periostin-binding DNA aptamer treatment attenuates renal fibrosis under diabetic conditions[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8490.
32. Wantanasiri P, Satirapoj B, Charoenpitakchai M, et al. Periostin: A novel tissue biomarker correlates with chronicity index and renal function in lupus nephritis patients[J]. *Lupus*, 2015, 24(8): 835-845.
33. Zhao X, Hao J, Duan H, et al. Phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/periostin mediated platelet-derived growth factor-induced cell proliferation and extracellular matrix production in lupus nephritis[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(2): 160-168.
34. González-González L, Alonso J. Periostin: A matricellular protein with multiple functions in cancer development and progression[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 225.
35. Conway SJ, Izuhara K, Kudo Y, et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(7): 1279-1288.
36. Konac E, Kiliccioglu I, Sogutdelen E, et al. Do the expressions of epithelial-mesenchymal transition proteins, periostin, integrin-alpha4 and fibronectin correlate with clinico-pathological features and prognosis of metastatic castration-resistant prostate cancer?[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(18): 1795-1801.
37. Lister NC, Clemson M, Morris KV. RNA-directed epigenetic silencing of Periostin inhibits cell motility[J]. *R Soc Open Sci*, 2015, 2(6): 140545.
38. Shao R, Bao S, Bai X, et al. Acquired expression of periostin by human breast cancers promotes tumor angiogenesis through up-regulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 expression[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(9): 3992-4003.
39. Du J, Li M. Functions of Periostin in dental tissues and its role in periodontal tissues' regeneration[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(23): 4279-4286.
40. Cobo T, Obaya A, Cal S, et al. Immunohistochemical localization of periostin in human gingiva[J]. *Eur J Histochem*, 2015, 59(3): 2548.
41. Tang H, Xia Y, Yu Y, et al. Stem cells derived from "inflamed" and healthy periodontal ligament tissues and their sheet functionalities: a patient-matched comparison[J]. *J Clin Periodontol*, 2016, 43(1): 72-84.
42. Seubbuk S, Sritanaudomchai H, Kasetsuwan J, et al. High glucose promotes the osteogenic differentiation capability of human periodontal ligament fibroblasts[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 2788-2794.
43. Jamesha FI, Maradi AP, Chhresan K, et al. Comparison of gingival crevicular fluid periostin levels in healthy, chronic periodontitis, and aggressive periodontitis[J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2018, 22(6): 480-486.
44. Ding Y, Ge Q, Qu H, et al. Increased serum periostin concentrations are associated with the presence of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(8): 937-945.
45. Otsuka K, Kotobuki Y, Shiraishi H, et al. Periostin, a matricellular protein, accelerates cutaneous wound repair by activating dermal fibroblasts[J]. *Exp Dermatol*, 2012, 21(5): 331-336.

本文引用: 赵世杰, 王文荣, 安惠霞. 骨膜蛋白在各系统疾病中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(8): 1815-1819. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.031

**Cite this article as:** ZHAO Shijie, WANG Wenrong, AN Huixia. Research progress of periostin in various systemic diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(8): 1815-1819. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.031