

抑瘤素M与肝脏再生、肝脏疾病关系的研究进展

彭菊聪, 苾新明

彭菊聪, 苾新明, 西安交通大学医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710061

彭菊聪, 在读硕士, 主要从事慢性肝脏疾病诊治方面的研究。

作者贡献分布: 本综述由彭菊聪完成; 修改审校由苾新明完成。

通讯作者: 苾新明, 教授, 主任医师, 710061, 陕西省西安市雁塔西路277号, 西安交通大学医学院第一附属医院消化内科。
cxm218@163.com

电话: 029-85323924

收稿日期: 2012-10-11 修回日期: 2012-11-24

接受日期: 2012-12-20 在线出版日期: 2012-12-28

Advances in understanding the relationship between oncostatin M and liver regeneration and liver diseases

Ju-Cong Peng, Xin-Ming Chang

Ju-Cong Peng, Xin-Ming Chang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Xin-Ming Chang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, 227 Yanta West Road, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. cxm218@163.com

Received: 2012-10-11 Revised: 2012-11-24

Accepted: 2012-12-20 Published online: 2012-12-28

Abstract

Oncostatin M (OSM) is a pleiotropic cytokine belonging to the interleukin (IL)-6 family of cytokines. It is closely related structurally and functionally to leukemia inhibitory factor (LIF). There are two types of functional OSM receptors (OSMR): I and II. The binding of OSM to its receptors activates the JAK-STAT and MAPK signal pathways. OSM not only inhibits the proliferation of tumor cells but also participates in several physiological and pathological processes in a variety of cell types and plays key roles in the pathogenesis of multiple diseases, including regulation of inflammatory responses, stimulation of hematopoiesis, regulation of cholesterol metabolism, and induction of neurotrophic peptides. Recent studies suggest that OSM participates in liver regeneration and is closely related to the occurrence and progression of viral hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, liver

fibrosis, and liver cancer. This article reviews recent advances in understanding the relationship between OSM and liver generation and liver diseases.

Key Words: Oncostatin M; Liver regeneration; Liver diseases

Peng JC, Chang XM. Advances in understanding the relationship between oncostatin M and liver regeneration and liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(36): 3725-3731

摘要

抑瘤素M(oncostatin M, OSM)是一种多功能细胞因子, 属白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)家族成员, 在这些所有成员中, OSM与白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)在结构和功能上最为接近。OSM有I型和II型两种类型受体(OSM receptor, OSMR), OSM通过与受体结合启动JAK-STAT及MAPK信号通路从而介导其生物学作用。OSM除具有抑制某些肿瘤细胞生长功效外, 还可作用于其他多种细胞, 参与众多的生理病理过程, 在多种疾病中发挥重要作用, 包括调节炎症反应、刺激造血、调节胆固醇代谢、保护神经系统等。新近研究表明, 在肝脏疾病中, OSM参与肝脏再生, 并与病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、肝纤维化、肝细胞癌等的发生发展和转归密切相关。此文就OSM与肝脏疾病关系的研究进展进行综述。

关键词: 抑瘤素M; 肝再生; 肝脏疾病

彭菊聪, 苾新明. 抑瘤素M与肝脏再生、肝脏疾病关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(36): 3725-3731

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3725.asp>

0 引言

抑瘤素M(oncostatin M, OSM)最初是Zarling等^[1]于1986年从佛波醇12-肉豆蔻酸盐13-乙酸酯(phorbol-12-myristate-13-acetate, PMA)处理的人组织型淋巴瘤U937细胞系上清液分离纯化的一种糖蛋白, 因其对人A375黑色素瘤细胞系具有

■背景资料

抑瘤素M (OSM) 是Zarling等于1986年从PMA处理的人组织型淋巴瘤U937细胞系上清液分离纯化的一种糖蛋白, 具有多种生理功能, 包括抑制肿瘤、调节炎症反应、刺激造血等。近年来, OSM在肝脏疾病中的作用逐渐受到重视。

■同行评议者

傅志仁, 主任医师, 上海长征医院器官移植科

■ 研发前沿

目前有研究证实OSM能促进肝脏再生,加速肝纤维化进展,抑制肝炎病毒,对肝细胞癌的作用尚有争议,但OSM与肝脏疾病关系的研究还比较少且主要局限在细胞和动物水平,今后需进一步研究。

生长抑制作用,故得名。OSM属白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)家族成员,该家族还包括白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、心肌营养因子1(cardiotrophin-1, CT-1)、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)、IL-11及IL-31等细胞因子^[2]。由于他们共用同一个信号转导体gp130而表现出许多相似的生物学功能,其中OSM与LIF在结构和功能上最为接近。OSM是一种多功能细胞因子,除能抑制某些肿瘤细胞生长和诱导肿瘤细胞分化外,还具有多种生物学活性,包括调节炎症反应、刺激造血、促进组织修复、调节胆固醇代谢、保护神经系统等^[3-8]作用。随着研究的深入,OSM在肝脏再生及肝脏疾病中的作用受到重视,本文将简要介绍OSM在肝脏中的作用及其与肝脏疾病的关系。

1 OSM的基因及蛋白质结构

1.1 OSM基因 OSM基因定位于22q12染色体上,与LIF基因位于同一条染色体,OSM基因位于LIF基因的上游,两基因仅相距10 kb,因而认为OSM与LIF可能由一个共同的祖先基因复制而来,共用同一个启动子元件^[9]。目前,猿猴^[10]、牛^[11]和鼠^[12]的OSM基因也已经被克隆,小鼠的OSM基因位于11号染色体上,编码263个氨基酸,与LIF基因亦在同一条染色体上。OSM基因全长5 kb,包括5'端非编码区25个核苷酸碱基、3个外显子、2个内含子和3'端非编码区1 055个核苷酸碱基,3'端无polyA尾及AATAA多聚腺苷酸终止信号^[13]。外显子和内含子交界处有两个短的保守序列,5'端为GT,3'端为AG,称为GT-AG法则。

1.2 OSM的蛋白质结构 OSM的cDNA编码含252个氨基酸残基的肽链,N-末端带有1段由25个疏水残基组成的信号肽,其在分泌过程中被蛋白水解酶裂解,形成含227个氨基酸残基的可溶性前体OSM(precursor OSM, Pro OSM),Pro OSM的C-末端的31个氨基酸残基再由胰蛋白酶裂解去除后,最终生成仅含196个氨基酸残基的成熟OSM分子。体外实验表明,成熟OSM与Pro OSM竞争性结合受体的活性相当,但前者的生长抑制活性却是后者的5-60倍,因此,推测Pro OSM的C-末端裂解过程可能在OSM活性调控中起重要作用^[14]。

成熟OSM多肽链中含有两个潜在的N-糖基化位点、一个O-糖基化位点及5个半胱氨酸(cysteine, Cys)残基,Cys残基分别位于C6、C49、C80、C127和C167位,其中4个残基

(C6-C127和C49-C167)形成两对分子内二硫键。基因突变研究显示C49-C167二硫键对维持OSM生物学活性起重要作用,而C6-C127二硫键则不是OSM活性所必需^[15,16]。OSM二级结构主要由 α -螺旋结构组成。Hoffman等^[17]1995年用核磁共振方法研究OSM的结构,发现OSM有4个 α -螺旋结构(螺旋区段:18-45、78-98、113-140和168-194),分别形成4个螺旋束,每个螺旋中介入3个螺旋区,该结构与IL-6家族成员基本结构(4个螺旋束)一致。

OSM是一种耐酸碱、耐热的分泌型单链糖蛋白,pH值在2-11范围内稳定存在,56℃加热1 h其活性保持不变^[1]。OSM主要由单核-巨噬细胞、活化的T淋巴细胞、中性粒细胞、树突状细胞、肥大细胞、小胶质细胞、成骨细胞及卡波氏肉瘤(Kaposi's Sarcoma, KS)细胞等^[18-22]分泌,在肝脏组织,主要产生于枯否氏细胞(kupffer cells, KC)^[23]。OSM的分泌受多种因素的影响,文献报道IL-3、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、脂多糖、前列腺素E2及人绒毛膜促性腺激素等可促进OSM的表达和分泌^[24]。

2 OSM的受体

IL-6家族成员的一个基本特征是所有细胞因子共用同一个信号传导受体亚单位gp130,细胞因子一般首先与其特异受体亚基结合后再与gp130结合,但也有部分细胞因子直接与gp130结合。这些细胞因子一方面因共用gp130而表现出相似的生物学活性;另一方面又由于特异受体亚基的不同而有各自的特异性。

OSM有两种类型的受体^[15],分别称为I型和II型OSM受体(OSMR),I型受体是由一个gp130分子和一个LIF受体 β 结合亚单位(LIFR β)构成的异源二聚体(heterodimer),该受体为OSM与LIF所共用,这也就解释了为何OSM与LIF在生物学功能上有重叠。II型受体由一个gp130分子和一个OSM特异性受体 β 亚单位(OSMR β)构成,为OSM特异性的受体,但OSM并不直接与OSMR β 分子结合,而是与gp130分子低亲和力结合,这种结合导致OSMR β 与gp130分子形成高亲和力的受体复合物。OSM通过与II型受体结合介导其独特的生物学活性,如抑制黑色素瘤A375细胞增殖、刺激艾滋病相关的卡波氏肉瘤细胞、正常成纤维细胞及主动脉平滑肌细胞生长、上调肺上皮细胞 α 1-蛋白酶抑制剂的活性等^[25-29],LIF及同家族的其他细胞因子则不具有

这些功能. 鼠OSMR于1998年被克隆出来, 同人的一样, 有两种类型, I型(gp130/LIFR β)和II型(gp130/OSMR β)受体, 但是通过体外克隆OSMR的cDNA及重建受体功能研究显示鼠OSMR只与特异性的II型受体结合, 不与I型受体结合, 或者只有在非常高的浓度下才能结合^[30].

OSMR分布于机体的多种组织细胞, 在内皮源性细胞及多种肿瘤细胞系中高表达, 而在造血源性细胞中分布相对较少.

3 OSM的信号传导通路

OSM通过介导细胞内信号传导通路发挥其生物学作用, OSM与OSMR结合后主要激活两条信号传导通路: JAK-STAT和Ras-Raf-MAPK途径.

3.1 JAK-STAT信号通路 JAK是一种非受体型蛋白酪氨酸激酶, JAK既可催化与之相连的细胞因子受体发生酪氨酸磷酸化, 又能磷酸化多种含SH2结构域的信号分子. 信号传导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)是细胞内潜在的转录因子, 具有信号传递和转录活化双重功能. STAT有几个独特的功能域, 包括SH2结构域、DNA结合功能域、转录激活域, SH2结构域可与特定的含磷酸化酪氨酸残基的受体结合, STAT被JAK激酶活化后发挥作用.

OSM与gp130受体亚单位低亲和力结合后, 诱导gp130和OSMR β 亚单位二聚体化, 二聚体化的受体亚单位相互磷酸化, 并激活结合于gp130胞内近膜端box1区的JAK激酶. 活化的JAK激酶又催化gp130胞浆区的酪氨酸残基发生磷酸化, 从而为STAT和含有SH2结构域的信号分子提供了锚定位点, STAT被募集至gp130上得以靠近JAK激酶从而被磷酸化. 活化的STAT(主要是SATA1和STAT3)形成同源或异源二聚体并移入核内, 与OSM基因启动子调节元件结合, 调节基因转录^[15,31].

3.2 Ras-Raf-MAPK信号通路 Ras-Raf-MAPK途径是OSM介导的另一条重要的信号通路, 该通路将膜受体信号传导至细胞核内, 调节机体细胞的增殖、分化、生长及组织修复等.

Ras是ras基因编码的一种鸟苷酸结合蛋白(guanine nucleotide binding proteins, GNBPs), 具有GTP激酶的活性, 包括H-Ras、N-Ras和K-Ras 3种亚类. Ras与GTP结合时为活化状态, 而与GDP结合时则为失活态, 在信号转导过程中发挥“分子开关”作用^[32]. Raf是Ras下游最关键的

效应器, 属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族, 包括3种亚型: A-Raf、B-Raf和Raf-1. 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MARK)是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 能磷酸化靶蛋白底物的丝氨酸和苏氨酸残基.

OSM与gp130分子结合后, 激活JAK激酶, 活化的JAK磷酸化gp130胞浆区的酪氨酸. SHP2是一种非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶, 被JAK1和JAK2激活并被募集至gp130上, SHP2为Grb2接头蛋白提供结合位点, Grb2与SHP2连接后随即又与SOS蛋白结合形成Grb2-SOS复合物并定位于质膜上. SOS通过促进Ras释放GDP, 结合GTP从而激活Ras. Ras-GTP直接与Raf结合, 从而启动了MAK级联反应, MEK、ERKs、MAPK相继被激活, 活化的MAPK入核, 启动特定转录子的转录^[15,31-33].

4 肝再生

肝脏具有强大的再生能力, 肝部分切除或肝受损伤后, 处于G₀期的肝细胞重新进入细胞周期, 大量分裂增殖, 从而恢复肝脏的结构和功能. 多种生长因子和细胞因子参与了肝脏再生过程. 近年来研究发现, OSM在肝脏再生过程中亦起着非常重要的作用. Nakamura等^[34]研究发现OSM和OSMR在正常小鼠肝脏低表达, 给予CCl₄诱导肝损伤, 1 h后OSM及OSMR的mRNA的表达即出现明显的升高, OSM主要表达于KC细胞, 而OSMR主要表达于肝细胞. Nakamura等^[34]进一步用CCl₄诱导OSMR基因敲出(OSMR^{-/-})小鼠肝损伤模型进行研究, 与野生型相比, 发现OSMR^{-/-}小鼠肝脏再生能力严重受损, 并出现持续的肝实质细胞坏死, 增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)表达较低, 将OSMR^{-/-}小鼠大部分肝脏切除后, 肝脏再生能力也明显受到抑制, 细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)、Cyclin D2、Cyclin D3、Cyclin E、Cyclin A2表达显著降低且时间延迟, STAT3磷酸化降低. 对其机制研究发现, 给予IL-6不能纠正OSMR^{-/-}肝损伤模型肝脏再生缺陷, 相反, 在CCl₄诱导的IL-6^{-/-}的小鼠肝损伤模型, 给予外源性OSM可以纠正肝再生不足, 并能诱导STAT3的磷酸化. 说明在肝脏再生过程中, OSM是IL-6下游的一个关键调节因子, OSM及信号通路起重要作用. 体外实验研究表明, OSM能抑制大鼠卵圆细胞的增殖并诱导其分化为肝细胞, 用小干扰RAN(siRNA)将卵圆细胞OSMR沉默后, OSM的诱导作用即消失^[35].

■ 相关报道

Yamashita等研究发现, OSM可以诱导肝细胞癌干细胞的分化成熟, 并能增强5-氟尿嘧啶的抗肝脏肿瘤作用.

■创新盘点

本文首次较全面地综述了OSM基因、分子结构、信号通路及在肝脏疾病领域的最新研究进展。

此外, OSM还能促进胎肝细胞的分化和成熟^[36]。

有研究显示, 外源性的OSM干预能减轻动物肝损伤。Nakamura等^[34]给CCl₄诱导的小鼠肝损伤模型皮下注射重组OSM, 发现OSM能抑制肝细胞坏死、减轻组织结构的破坏。Hamada等^[37]用OSM基因治疗肝损伤大鼠进行研究, 给二甲基亚硝胺(dimethylnitrosamine, DMN)致肝损伤模型的大鼠脾脏注射含OSM基因的质粒, 对照组给予空质粒, 结果显示治疗组大鼠体质量、肝重、血清白蛋白水平升高, 肝脏损伤指标如胆红素、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)及肝纤维指标如透明质酸水平下降。病理组织学显示治疗组肝小叶坏死及炎性细胞浸润减少, 再生肝细胞增多, 肝纤维化程度减轻。此外, 造模前给予OSM预处理能拮抗DMN肝毒性, 促进受损肝细胞增殖。这些研究提示OSM对实验性肝损伤具有治疗和预防作用, 是促肝细胞增殖和抗凋亡的一个关键调节因子, 推测OSM有可能成为治疗肝损伤的一种新的有效方法。

5 OSM与肝脏疾病

5.1 病毒性肝炎 近年来研究发现OSM具有抗肝炎病毒活性的新功能。Larrea等^[38]分别用甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)转染的肝细胞癌细胞株Huh7细胞进行研究, 发现OSM能诱导干扰素敏感区基因ISG20、GBP1的表达, 有效降低Huh7细胞的HAV、HCV病毒载量, 其抗病毒活性显著高于IL-6家族成员中其他细胞因子。OSM不仅本身具有抗HCV活性, 还与 α 干扰素(interferon- α , IFN- α)起协同作用, 是IFN- α 的强效佐剂。将HCV RNA高复制的Huh7细胞用IFN- α 或IFN- α 联合OSM培育, 在培育第4天, 联合组HCV核心蛋白表达即消失, 其抑制效果强于单独使用IFN- α 。众所周知, 核心蛋白是导致干扰素抵抗、病毒持续感染及肝细胞癌变的重要原因。此外, OSM与IFN- α 联合还能诱导参与天然免疫防御的重要细胞因子(MYD88、S100A9、ULBP2、IL-32、IRF1)及趋化因子(CXCL1、CXCL2、CXCL3)的产生, 上调参与抗原加工提呈的部分分子的基因(UBE2L6、PSMB8、SMB9、TAP1、TAP2、HLA-B、HLA-C、B2M、TAPBP)表达, 激活效应性T细胞。推测OSM抗HCV和HAV主要通过两方面起作用: 一方面激活固有免疫, 增强IFN- α 的抗病

毒活性; 另一方面, 促进抗原的吞噬、提呈, 提高肝脏上皮细胞免疫刺激活性, 参与抗嗜肝病毒的适应性免疫应答。Ikeda等^[39]用OR6细胞研究发现OSM在很低浓度即显示出抗HCV活性, 半数有效浓度为0.71 ng/mL, 抗病毒活性维持到一次给药后96 h。OSM在低浓度(62 pg/mL)也能显著增强IFN- α 的抗病毒效果, 病毒持续应答率达60%, 高于IFN- α 与利巴韦林联合使用。

5.2 非酒精性脂肪性肝病 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除酒精和其他明确损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。病理分为单纯性非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)及由其演变的非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、脂肪性肝纤维化、脂肪性肝硬化等4种类型。NAFLD发病机制以“二次打击”学说为代表, 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)贯穿始终, 细胞因子在第二次打击中扮演重要角色, 与NAFLD的发生发展、转归密切相关^[40]。目前, 关于OSM与NAFLD发病关系的报道较少。研究发现在高脂饮食诱导的小鼠NAFLD模型中, OSM mRNA的表达在NAFL即出现升高, NASH时显著升高, 是正常对照组的30倍。因此, 推测OSM与NAFLD的发生发展有密切关系^[23]。其机制不清楚, 可能与OSM通过NF- κ B信号通路途径促进NAFLD危险因子TNF- α 产生^[41]、抑制NAFLD的保护因素脂联素(adiponectin, ADP)的分泌^[42]及通过抑制葡萄糖代谢关键酶Akt激酶和葡萄糖激酶介导IR^[23]等有关。

5.3 肝纤维化 肝纤维化是长期反复的肝损伤过程中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积和降解减少的结果, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是ECM最主要的来源, HSC的活化和增殖是肝纤维化形成的中心环节。体外研究发现, OSM能刺激HSC的活化, 促进胶原蛋白的分泌, 与转化生长因子 β 的效果相当, 是一种强效的促肝纤维化细胞因子。用OSM处理HSC后, 24 h胶原分泌量提高了1.9倍, 而I型胶原 α 2 mRNA表达无变化^[43]。因此, 认为OSM对胶原分泌的影响主要在转录后阶段。OSM还能诱导由HSC转化来的肌成纤维细胞(myofibroblast like cells, MFB)定向迁移至肝脏损伤组织^[44], 提高MFB金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)mRNA的表达及促进MFB分泌TIMP-1, 与对照组相比, 经OSM处理的MFB, 24 h TIMP-1的分

泌量提高1.53倍. 使用MEK抑制剂PD98059处理MFB后, 可拮抗OSM诱导的TIMP-1的分泌, 故研究者推想OSM对TIMP-1分泌的调节可能是通过激活MAPK信号通路^[45]. Levy等^[43]测定了OSM mRNA在正常肝组织和肝硬化组织的表达, 发现OSM在正常肝组织低表达, 肝硬化时表达升高. Znoyko等^[46]也得出相同的结论, 此外还对OSM的受体进行测定, LIFR β 表达情况与OSM一致, 在正常肝组织低表达, 肝硬化组织表达显著升高, 而OSM β 则在正常肝组织低表达, 肝硬化组织基本检测不到. 因而认为OSM促肝纤维化的作用可能是通过I型受体介导产生.

5.4 肝细胞癌 OSM最初是由于具有抑制人A375黑色素瘤细胞系生长的功能而得名, 随着对其研究的深入, 发现OSM与多种实体肿瘤如肺癌、乳腺癌、卵巢癌、神经胶质瘤、直肠癌、骨肉瘤、肝细胞癌等^[47-52]有关系. 钱俊甫等^[53]测定了30例肝细胞癌及癌旁组织、5例正常肝组织OSM和OSMR表达变化, 发现肝细胞癌组织OSM和OSMR显著低于癌旁组织及正常对照组, 肝细胞癌组织中临床III期OSM表达低于临床I期和II期. 该研究提示OSM和OSMR与肝细胞癌的发生发展密切相关. 孔宁^[54]用体外实验的方法研究了OSM对人肝细胞癌细胞株SMMC-7721的影响, 结果发现OSM能明显抑制SMMC-7721细胞的增殖, 诱导SMMC-7721细胞周期发生G₀/G₁期阻滞并促进细胞凋亡. 肝细胞癌干细胞一般对放化疗不敏感, 是治疗后复发的主要因素. Yamashita等^[55]研究发现OSM可以通过激活STAT3从而抑制具有癌干细胞特性、上皮细胞黏附分子阳性(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM⁺)的Huh-1和Huh-7细胞EpCAM、甲胎蛋白、细胞角蛋白19的表达, 上调白蛋白的表达, 诱导肝细胞癌干细胞的分化成熟, 使EpCAM⁺的癌干细胞转变为上皮细胞黏附分子阴性(EpCAM⁻)的非癌干细胞, 增强其对传统化疗药物5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)的敏感性. 将OSM与5-FU联合干预EpCAM⁺非癌干细胞, 细胞增殖显著被抑制, 凋亡增多. Yamashita等^[55]进一步用体内实验研究OSM对NOD小鼠肝细胞癌细胞皮下移植瘤的影响, 发现单用OSM或5-FU对移植瘤仅有轻微抑制作用, 与对照组相比无显著差异, 而OSM与5-FU联合能显著抑制瘤组织的生长, 肿瘤明显缩小. 结果提示OSM诱导休眠的EpCAM⁺肝细胞癌干细胞分化是治疗肿瘤的一种有效方法. 因此, 猜想增强内

源性OSM的活性和表达水平或给予外源性OSM有可能成为治疗肝细胞癌的潜在措施.

但也有研究结果显示OSM促进肝细胞癌的发展、转移. Cannito等^[56]研究发现OSM在肝细胞癌细胞高表达, OSM通过诱导低氧诱导因子和丝氨酸蛋白抑制剂的表达, 从而刺激上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 增强肝细胞癌细胞的侵袭转移.

6 结论

OSM是一种具有多种生物学活性的细胞因子, 其在肝脏疾病中的作用逐渐受到重视, OSM不仅能促进肝脏再生和具有抗HAV、HCV活性, 还在肝纤维化、NAFLD、肝细胞癌的形成过程中起着重要的作用. 但目前有关OSM与肝脏疾病关系的研究还比较少, 且主要停留在细胞及动物实验, OSM在肝脏疾病中的表达情况、作用、分子机制尚不完全明了且存在争议. 今后需深入研究OSM及两型受体在不同肝脏疾病、同种肝脏疾病不同阶段中的表达变化及分布、OSM的信号转导通路与肝脏疾病发生的关系. 作为外源性干预措施, OSM的有效性和安全性也需进一步研究. 有望通过增强或减弱OSM的活性及阻断或激活信号通路能成为将来治疗肝脏疾病尤其是病毒性肝炎、肝细胞癌的一个有效措施.

7 参考文献

- 1 Zarling JM, Shoyab M, Marquardt H, Hanson MB, Lioubin MN, Todaro GJ. Oncostatin M: a growth regulator produced by differentiated histiocytic lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 9739-9743
- 2 Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003; 374: 1-20
- 3 Morikawa Y. Oncostatin M in the development of the nervous system. *Anat Sci Int* 2005; 80: 53-59
- 4 Wahl AF, Wallace PM. Oncostatin M in the anti-inflammatory response. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 Suppl 3: iii75-iii80
- 5 Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Oncostatin M: foe or friend? *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3301-3303
- 6 Dumas A, Lagarde S, Laflamme C, Pouliot M. Oncostatin M decreases interleukin-1 β secretion by human synovial fibroblasts and attenuates an acute inflammatory reaction in vivo. *J Cell Mol Med* 2012; 16: 1274-1285
- 7 Minehata K, Takeuchi M, Hirabayashi Y, Inoue T, Donovan PJ, Tanaka M, Miyajima A. Oncostatin m maintains the hematopoietic microenvironment and retains hematopoietic progenitors in the bone marrow. *Int J Hematol* 2006; 84: 319-327
- 8 Kong W, Abidi P, Kraemer FB, Jiang JD, Liu J. In

■应用要点

本文把OSM与肝脏再生及在多种肝脏疾病中的作用和机制作了详细的综述, 为OSM在肝脏发病中的作用及对肝脏疾病的治疗方面的研究提供了一定的方向.

■名词解释

抑瘤素M (OSM): 是一种多功能细胞因子, 属白细胞介素6家族成员, 有I型和II型两种受体类型。通过JAK-STAT及MAPK信号通路介导生物学作用。OSM具有抑制肿瘤生长、调节炎症反应、刺激造血、调节胆固醇代谢、保护神经系统等作用。

- 9 Rose TM, Lagrou MJ, Fransson I, Werelius B, Delatre O, Thomas G, de Jong PJ, Todaro GJ, Dumanski JP. The genes for oncostatin M (OSM) and leukemia inhibitory factor (LIF) are tightly linked on human chromosome 22. *Genomics* 1993; 17: 136-140
- 10 Rose TM, Bruce AG. Oncostatin M is a member of a cytokine family that includes leukemia-inhibitory factor, granulocyte colony-stimulating factor, and interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 8641-8645
- 11 Malik N, Haugen HS, Modrell B, Shoyab M, Clegg CH. Developmental abnormalities in mice transgenic for bovine oncostatin M. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 2349-2358
- 12 Yoshimura A, Ichihara M, Kinjyo I, Moriyama M, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Hara T, Miyajima A. Mouse oncostatin M: an immediate early gene induced by multiple cytokines through the JAK-STAT5 pathway. *EMBO J* 1996; 15: 1055-1063
- 13 Malik N, Kallestad JC, Gunderson NL, Austin SD, Neubauer MG, Ochs V, Marquardt H, Zarling JM, Shoyab M, Wei CM. Molecular cloning, sequence analysis, and functional expression of a novel growth regulator, oncostatin M. *Mol Cell Biol* 1989; 9: 2847-2853
- 14 Linsley PS, Kallestad J, Ochs V, Neubauer M. Cleavage of a hydrophilic C-terminal domain increases growth-inhibitory activity of oncostatin M. *Mol Cell Biol* 1990; 10: 1882-1890
- 15 Tanaka M, Miyajima A. Oncostatin M, a multifunctional cytokine. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2003; 149: 39-52
- 16 Kallestad JC, Shoyab M, Linsley PS. Disulfide bond assignment and identification of regions required for functional activity of oncostatin M. *J Biol Chem* 1991; 266: 8940-8945
- 17 Hoffman RC, Moy FJ, Price V, Richardson J, Kaubisch D, Frieden EA, Krakover JD, Castner BJ, King J, March CJ, Powers R. Resonance assignments for Oncostatin M, a 24-kDa alpha-helical protein. *J Biomol NMR* 1996; 7: 273-282
- 18 Kastl SP, Speidl WS, Kaun C, Katsaros KM, Rega G, Afonyushkin T, Bochkov VN, Valent P, Assadian A, Hagmueller GW, Hoeth M, de Martin R, Ma Y, Maurer G, Huber K, Wojta J. In human macrophages the complement component C5a induces the expression of oncostatin M via AP-1 activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 498-503
- 19 Repovic P, Benveniste EN. Prostaglandin E2 is a novel inducer of oncostatin-M expression in macrophages and microglia. *J Neurosci* 2002; 22: 5334-5343
- 20 Hong A, Zhang M, Leigh B, Stevens G. Induction of interleukin-6 and oncostatin M by radiation in Kaposi's sarcoma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 533-540
- 21 Suda T CK, Todate A, Ide K, Asada K, Nakamura Y, Suzuki K, Kuwata H, Nakamura H. Oncostatin M production by human dendritic cells in response to bacterial products. *Cytokine* 2002; 17: 335-340
- 22 Salamon P, Shoham NG, Puxeddu I, Paitan Y, Levi-Schaffer F, Mekori YA. Human mast cells release oncostatin M on contact with activated T cells: possible biologic relevance. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 448-455. e5
- 23 Henkel J, Gärtner D, Dorn C, Hellerbrand C, Schanze N, Elz SR, Püschel GP. Oncostatin M produced in Kupffer cells in response to PGE2: possible contributor to hepatic insulin resistance and steatosis. *Lab Invest* 2011; 91: 1107-1117
- 24 Chen SH, Benveniste EN. Oncostatin M: a pleiotropic cytokine in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 379-391
- 25 Albasanz-Puig A, Murray J, Preusch M, Coan D, Namekata M, Patel Y, Dong ZM, Rosenfeld ME, Wijelath ES. Oncostatin M is expressed in atherosclerotic lesions: a role for Oncostatin M in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2011; 216: 292-298
- 26 Gibbs P, Chen Q, Robinson WA. Effects of oncostatin M and tamoxifen on human melanoma cells. *Melanoma Res* 1998; 8: 221-226
- 27 Murakami-Mori K, Taga T, Kishimoto T, Nakamura S. AIDS-associated Kaposi's sarcoma (KS) cells express oncostatin M (OM)-specific receptor but not leukemia inhibitory factor/OM receptor or interleukin-6 receptor. Complete block of OM-induced KS cell growth and OM binding by anti-gp130 antibodies. *J Clin Invest* 1995; 96: 1319-1327
- 28 Scaffidi AK, Mutsaers SE, Moodley YP, McAnulty RJ, Laurent GJ, Thompson PJ, Knight DA. Oncostatin M stimulates proliferation, induces collagen production and inhibits apoptosis of human lung fibroblasts. *Br J Pharmacol* 2002; 136: 793-801
- 29 Sallenave JM, Tremblay GM, Gauldie J, Richards CD. Oncostatin M, but not interleukin-6 or leukemia inhibitory factor, stimulates expression of alpha1-proteinase inhibitor in A549 human alveolar epithelial cells. *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17: 337-346
- 30 Tanaka M, Hara T, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Miyajima A. Reconstitution of the functional mouse oncostatin M (OSM) receptor: molecular cloning of the mouse OSM receptor beta subunit. *Blood* 1999; 93: 804-815
- 31 Böing I, Stross C, Radtke S, Lippok BE, Heinrich PC, Hermanns HM. Oncostatin M-induced activation of stress-activated MAP kinases depends on tyrosine 861 in the OSM receptor and requires Jak1 but not Src kinases. *Cell Signal* 2006; 18: 50-61
- 32 Molina JR, Adjei AA. The Ras/Raf/MAPK pathway. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 7-9
- 33 Morrison DK. MAP kinase pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4
- 34 Nakamura K, Nonaka H, Saito H, Tanaka M, Miyajima A. Hepatocyte proliferation and tissue remodeling is impaired after liver injury in oncostatin M receptor knockout mice. *Hepatology* 2004; 39: 635-644
- 35 Okaya A, Kitanaka J, Kitanaka N, Satake M, Kim Y, Terada K, Sugiyama T, Takemura M, Fujimoto J, Terada N, Miyajima A, Tsujimura T. Oncostatin M inhibits proliferation of rat oval cells, OC15-5, inducing differentiation into hepatocytes. *Am J Pathol* 2005; 166: 709-719
- 36 Ehashi T, Miyoshi H, Ohshima N. Oncostatin M stimulates proliferation and functions of mouse fetal liver cells in three-dimensional cultures. *J Cell Physiol* 2005; 202: 698-706
- 37 Hamada T, Sato A, Hirano T, Yamamoto T, Son G, Onodera M, Torii I, Nishigami T, Tanaka M, Miyajima A, Nishiguchi S, Fujimoto J, Tsujimura T.

- Oncostatin M gene therapy attenuates liver damage induced by dimethylnitrosamine in rats. *Am J Pathol* 2007; 171: 872-881
- 38 Larrea E, Aldabe R, Gonzalez I, Segura V, Sarobe P, Echeverria I, Prieto J. Oncostatin M enhances the antiviral effects of type I interferon and activates immunostimulatory functions in liver epithelial cells. *J Virol* 2009; 83: 3298-3311
- 39 Ikeda M, Mori K, Ariumi Y, Dansako H, Kato N. Oncostatin M synergistically inhibits HCV RNA replication in combination with interferon-alpha. *FEBS Lett* 2009; 583: 1434-1438
- 40 Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Q J Med* 2010; 103: 71-83
- 41 Baker BJ, Park KW, Qin H, Ma X, Benveniste EN. IL-27 inhibits OSM-mediated TNF-alpha and iNOS gene expression in microglia. *Glia* 2010; 58: 1082-1093
- 42 Song HY, Kim MR, Lee MJ, Jeon ES, Bae YC, Jung JS, Kim JH. Oncostatin M decreases adiponectin expression and induces dedifferentiation of adipocytes by JAK3- and MEK-dependent pathways. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 439-449
- 43 Levy MT, Trojanowska M, Reuben A. Oncostatin M: a cytokine upregulated in human cirrhosis, increases collagen production by human hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2000; 32: 218-226
- 44 Busletta C, Novo E, Paternostro C, Mareschi K, Cannito S. Oncostatin M stimulates chemotaxis of human hepatic profibrogenic cells. *Digestive and Liver Disease* 2011; 43: 78
- 45 Sohara N, Trojanowska M, Reuben A. Oncostatin M stimulates tissue inhibitor of metalloproteinase-1 via a MEK-sensitive mechanism in human myofibroblasts. *J Hepatol* 2002; 36: 191-199
- 46 Znoyko I, Sohara N, Spicer SS, Trojanowska M, Reuben A. Expression of oncostatin M and its receptors in normal and cirrhotic human liver. *J Hepatol* 2005; 43: 893-900
- 47 Ouyang L, Shen LY, Li T, Liu J. Inhibition effect of Oncostatin M on metastatic human lung cancer cells 95-D in vitro and on murine melanoma cells B16BL6 in vivo. *Biomed Res* 2006; 27: 197-202
- 48 Friedrich M, Höss N, Stögbauer F, Senner V, Paulus W, Ringelstein EB, Halfter H. Complete inhibition of in vivo glioma growth by oncostatin M. *J Neurochem* 2001; 76: 1589-1592
- 49 David E, Guihard P, Brounais B, Riet A, Charrier C, Battaglia S, Gouin F, Ponsolle S, Bot RL, Richards CD, Heymann D, Rédini F, Blanchard F. Direct anti-cancer effect of oncostatin M on chondrosarcoma. *Int J Cancer* 2011; 128: 1822-1835
- 50 许志伟, 李建生, 张金平. 人粪便中OSMR和TFPI2基因甲基化在结直肠癌诊断中的意义. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1950-1953
- 51 West NR, Murphy LC, Watson PH. Oncostatin M suppresses oestrogen receptor- α expression and is associated with poor outcome in human breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: 181-195
- 52 Li Q, Zhu J, Sun F, Liu L, Liu X, Yue Y. Oncostatin M promotes proliferation of ovarian cancer cells through signal transducer and activator of transcription 3. *Int J Mol Med* 2011; 28: 101-108
- 53 钱俊甫, 孙君军, 刘伟峰, 解刚强, 金建光. OSM、OSMR在HCC及癌旁组织中的表达及意义. *肝胆外科杂志* 2009; 17: 147-148
- 54 孔宁. 重组人OSM的制备及诱导肝细胞癌细胞分化的实验研究. 吉林大学, 2009
- 55 Yamashita T, Honda M, Nio K, Nakamoto Y, Yamashita T, Takamura H, Tani T, Zen Y, Kaneko S. Oncostatin m renders epithelial cell adhesion molecule-positive liver cancer stem cells sensitive to 5-Fluorouracil by inducing hepatocytic differentiation. *Cancer Res* 2010; 70: 4687-4697
- 56 Cannito S, Turato C, Paternostro C, Quarta S, Novo E, Busletta C. Oncostatin M, overexpressed in hepatocellular carcinoma, up-regulates SERPIN-B3 expression in hepatic cancer cells. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 78

■同行评价

本文对抑瘤素M与肝脏再生、肝脏疾病的关系进行了综述, 选题较新, 论文结构合理, 层次清晰。

编辑 翟欢欢 电编 鲁亚静