

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.04.007  
文章编号: 1005-8982 (2025) 04-0037-06

综述

## 骨桥蛋白在非酒精性脂肪性肝病的研究进展\*

曹佳鑫<sup>1</sup>, 周力荧<sup>1</sup>, 李梦如<sup>1</sup>, 王海强<sup>2</sup>

(1. 黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨 150006; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院 消化内科, 黑龙江 哈尔滨 150040)

**摘要:** 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是由于能量摄入过多导致脂肪在肝细胞内堆积, 其发病率逐年升高, 是目前最常见的慢性肝脏疾病。骨桥蛋白 (OPN) 属于分泌型磷蛋白, 近些年关于 OPN 的研究分为两种亚型, 包括分泌型骨桥蛋白 (sOPN) 和胞内型骨桥蛋白 (iOPN), 大量研究证实 OPN 在 NAFLD 的发生、发展中起重要作用。巨噬细胞来源的 iOPN 参与促进脂质代谢, 抑制肝脏炎症损伤; 肝星状细胞来源的 iOPN 参与肝纤维化的进展; sOPN 参与抑制脂质代谢, 具有对纤维化的修复能力; OPN 能中和降低脂质代谢、减轻肝脏炎症损伤和减缓肝纤维化的发生等。该文对 OPN 亚型在 NAFLD 发病机制中的多重作用及可能机制进行了综述。

**关键词:** 非酒精性脂肪性肝病; 骨桥蛋白; 脂质代谢

**中图分类号:** R575

**文献标识码:** A

## Research progress of osteopontin in nonalcoholic fatty liver disease\*

Cao Jia-xin<sup>1</sup>, Zhou Li-ying<sup>1</sup>, Li Meng-ru<sup>1</sup>, Wang Hai-qiang<sup>2</sup>

(1. The First Clinical Medical College of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150006, China; 2. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China)

**Abstract:** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a condition characterized by the accumulation of fat within hepatocytes due to excessive energy intake. Its incidence has been increasing year by year, making it the most common chronic liver disease currently. Osteopontin (OPN) is a secreted phosphoprotein, and recent studies have classified it into two isoforms: secreted OPN (sOPN) and intracellular OPN (iOPN). Numerous studies have confirmed that OPN plays a crucial role in the onset and progression of NAFLD. Macrophage-derived iOPN is involved in promoting lipid metabolism and inhibiting hepatic inflammation and injury. The iOPN derived from hepatic stellate cells is involved in the progression of liver fibrosis, while sOPN participates in inhibiting lipid metabolism and has the ability to repair fibrosis. OPN balances lipid metabolism, decreases liver inflammation and injury, and slows the development of liver fibrosis. This review summarizes the multiple roles of the OPN isoforms in the pathogenesis of NAFLD and explores the potential mechanisms involved.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease; osteopontin; lipid metabolism

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指 > 5% 的肝脏细胞存在脂肪变

性, 同时伴有代谢风险因素, 而且是在没有过度饮酒或其他慢性肝病情况下的一种疾病。NAFLD

收稿日期: 2024-04-07

\* 基金项目: 国家中医药管理局基金资助项目 (No: 国中医药人教函[2022]1号); 黑龙江省中医药科研基金项目 (No: ZHY2023-125); 黑龙江中医药大学“优秀青年骨干教师”计划 (No: 15041190018)

[通信作者] 王海强, E-mail: haiqiang915@163.com; Tel: 13766875686

是从伴有或不伴有轻度炎症的脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的疾病连续体,NASH的特征是显著的脂肪变性、小叶炎症、肝细胞气球样变和纤维化,增加了进展为终末期肝病的风险<sup>[1]</sup>。NAFLD是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、肥胖、高血压、高脂血症、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和代谢综合征相关的肝脏疾病。据统计,NAFLD的全球患病率约为25%,而NASH的全球患病率在3%~5%,而中国成人NAFLD的患病率约为15%<sup>[2]</sup>。而NAFLD病因尚未完全明确,其致病因素较为复杂,早期提出的“二次打击”学说包括了首次打击和第二次打击。首次打击是指与IR相关的脂肪在肝脏实质细胞内的过度聚集;第二次打击是在首次打击的基础上,由活性氧诱导的发生在肝脏实质细胞内的炎症反应。但大量的研究表明,发病机制已经逐渐向“多重打击”学说转变,具体内容包括但不限于:遗传易感性<sup>[3]</sup>、表观遗传、肝细胞内代谢途径和信号通路、肝脏内的细胞相互作用、脂肪组织等,因此目前尚无有效的治疗措施,还需要从发病机制找到有效的干预手段。

1985年骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)被首次描述,其又称分泌型磷蛋白,是一种多功能蛋白质,参与多种组织的炎症、免疫、血管生成<sup>[4]</sup>、纤维化和癌变等病理过程。OPN可减轻酒精相关的肝损伤,通过阻断肠源性脂多糖和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )<sup>[5]</sup>。在肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)中过表达OPN,用OPN处理或与分泌OPN的胆道上皮细胞(biliary epithelial cells, BECs)共培养,会上调I型胶原蛋白并促进肝纤维化<sup>[6]</sup>。OPN在纤维化形成中激活HSC,发挥增强剂的作用<sup>[7]</sup>。OPN在肝细胞癌中的作用也引起了人们的极大兴趣,特别是关于其作为诊断和预后因素的作用<sup>[8-9]</sup>,在生理水平下,肝细胞源性OPN通过调节对二乙基亚硝胺的急性反应和癌症干细胞,起到抑制肿瘤的作用,而分泌型OPN则具有促肿瘤作用<sup>[10]</sup>。有趣的是,在不同的病理条件下,OPN在肝脏修复中起相反的作用<sup>[11]</sup>。

有研究显示,OPN存在多种亚型,OPN亚型具有不同的生理功能,并且参与不同的病理过程<sup>[7]</sup>。目前,关于OPN亚型的表述和作用的报道很少,而

且在NAFLD中作用的研究更少。近些年关于OPN的研究分为2种亚型,包括分泌型骨桥蛋白(sOPN)和胞内型骨桥蛋白(iOPN),然而以上2种亚型OPN的作用机制尚未完全阐明。本综述关注OPN、sOPN和iOPN在NAFLD中的多重作用及其可能机制,为探索治疗NAFLD的新靶点提供理论依据。

## 1 OPN概述

OPN由分泌型磷蛋白1(secreted phosphoprotein 1, SPP 1)基因编码,其有7个外显子,长度跨越5个酶。该基因位于人类4号染色体上,与小鼠SPP 1基因同源性约为84%。两者都有5个选择性剪接转录本,主要是因为缺乏外显子4和/或外显子5。在人SPP 1启动子的5'-端存在顺式作用元件、E2- $\alpha$ 、E2结合蛋白、MYB原癌基因、AP 2和ETS原癌基因1和反式激活该基因的转录因子家族的结合位点<sup>[7]</sup>。近端启动子的大约250个碱基对在物种之间是保守的(即人、小鼠、大鼠和猪)。癌症的发生、发展和预后也有SPP 1基因中的剪接变体和单核苷酸多态性参与。

OPN不仅位于细胞核内,也位于细胞质内<sup>[12]</sup>。这2个不同的部分源自翻译后修饰的OPN mRNA具有不同的生物学功能。sOPN被认为是一种细胞外蛋白,参与多种病理生理事件,包括免疫调节、炎症、肿瘤进展和转移。iOPN是一种短链蛋白,缺乏sOPN的n端信号序列。在正常生理条件下,人类和小鼠的肝脏、肾脏、大脑和胎盘中会有大量OPN表达。在健康肝脏中,OPN的最高表达于胆管细胞,其次是巨噬细胞(Macrophages, MFs)、肝细胞、窦内皮细胞、HSC、T细胞和自然杀伤细胞<sup>[6]</sup>。OPN在正常肝组织中很少表达,主要是病理状态下在活化的Kupffer细胞、HSC和肝细胞中表达<sup>[13]</sup>。

## 2 OPN与肝脏脂质代谢

### 2.1 肝脏脂质代谢

肝、脂肪组织、小肠是合成脂肪的重要场所,其中以肝的合成能力最强,合成后要载脂蛋白、胆固醇等结合成极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL),释放到血液中,在线粒体中用于氧化供能,并暂时储存进脂滴中。脂肪代谢平衡取决于肝细胞的调节。当肝合成的甘油三酯

(Triglyceride, TG)不能及时转运或VLDL缺乏时,TG就会在肝脏中积聚,从而导致肝脂肪变性。TG不以VLDL的形式从肝脏输出到血液中,在肝细胞中形成脂滴,这是NAFLD的一个决定性特征,这些脂滴可能有助于脂肪酸释放回肝细胞游离脂肪酸池<sup>[14]</sup>。

NAFLD的主要病理因素是营养过饱和,其会导致异位脂肪的积累以及脂肪库的扩张,导致MFs浸润内脏脂肪组织腔室,产生促炎状态,从而促进IR。在IR的情况下,不适当的脂肪分解导致脂肪酸向肝脏的输送,这与增加的新生脂肪生成一起,使肝脏的代谢能力受损<sup>[15]</sup>。IR的特征是葡萄糖在非肝组织(包括脂肪组织和肌肉)中的储存减少。脂肪组织中的IR通过脂肪分解失调导致脂肪酸的不适当释放,进一步导致全身胰岛素信号受损<sup>[16]</sup>。

## 2.2 iOPN促进肝脏脂质代谢

HAN等<sup>[17]</sup>研究显示,iOPN高表达的MFs在NAFLD患者和小鼠中富集,并表现出代谢而非促炎特性。肝细胞驻留的MFs中条件性敲入OPN具有保护作用,其通过增加肿瘤抑制素-M(oncostatin-M, OSM)激活STAT3信号,上调精氨酸酶-2(ARG2),增强肝细胞的脂肪酸氧化,减少脂肪变性。髓系细胞敲入OPN也具有保护作用,有所不同的是在细胞、组织和肝外水平上观察到深刻的性别特异性效应。因此,OSM-STAT3-ARG2轴是限制NAFLD进展过程中肝细胞脂质积累的关键,增强髓系细胞和肝细胞之间的iOPN-OSM-ARG2串扰可能对NAFLD患者有益。

## 2.3 sOPN抑制肝脏脂质代谢

sOPN调节脂质合成和促进肥胖,两者都驱动肝脏脂肪变性,但具体机制尚需进一步研究<sup>[18]</sup>。sOPN导致MFs在脂肪组织过度富集、代谢综合征和脂肪变性。BERTOLA等<sup>[19]</sup>认为在肥胖患者和小鼠中,脂肪组织中OPN的表达与MFs标志物水平呈正相关。OPN在肥胖早期脂肪组织MFs的浸润和积聚中起重要作用。体外趋化性实验表明,sOPN可以促进MFs的迁移<sup>[20]</sup>。此外,iOPN可以维持MFs的功能,包括趋化性,这是一种通过与其受体CD44相互作用介导的作用。这种促炎脂肪因子的产生增加可以激活已经存在于脂肪组织间质血管部分的MFs,导致包括sOPN本身在内的迁移信号增加。在病态肥胖患者中,sOPN也可以增强脂肪组织中MFs浸润和积聚

的程度,促进炎症以及IR。在存在IR的情况下,肝脏中OPN和CD44表达的额外上调与TG的积累有关,值得注意的是,这与脂肪变性的严重程度也密切相关<sup>[19]</sup>。在高脂饮食(high-fat diet, HFD)肥胖模型中,OPN中和降低脂肪组织炎症和IR,表明sOPN导致代谢综合征和脂肪变性<sup>[18,21]</sup>。

sOPN可能抑制脂肪吞噬。有研究表明自噬体可以吞噬脂滴内容物并将其传递给溶酶体,其中脂滴被溶酶体酸性脂肪酶降解<sup>[22]</sup>。这一过程被称为脂肪吞噬,至今仍未被完全理解。TANG等<sup>[23]</sup>研究结果表明,sOPN可能抑制脂肪吞噬,导致部分脂滴的过量积累。sOPN与其受体整合素 $\alpha V\beta 3$ 、 $\alpha V\beta 5$ 结合,抑制自噬成熟,进一步促进TG合成,从而促进NAFLD的进展。因此,靶向OPN可能是阻止NAFLD进展的一种潜在的新治疗方法,被证明可能是治疗NAFLD的有效途径<sup>[24]</sup>。

sOPN在胆固醇代谢中也发挥作用。磷脂酰胆碱代谢能够防止脂肪在肝脏中沉积、减轻脂肪肝,还可以降低血液中的胆固醇水平。NUÑEZ-GARCIA等<sup>[18]</sup>研究显示,野生型小鼠注射重组sOPN会破坏参与NAFLD的肝脏磷脂酰胆碱和胆固醇代谢,增加肝脏胆固醇积累,同时降低细胞色素P450水平<sup>[25]</sup>,促进NAFLD的进展。然而在OPN敲除(OPN<sup>-/-</sup>)的小鼠中恢复了P450,同时导致肝细胞胆固醇生成增加和新生脂肪生成减少,表明OPN可以调节胆固醇代谢中起作用。而且研究还发现了非肥胖NAFLD患者血清OPN与肝脏TG和胆固醇呈正相关,与肥胖患者呈负相关,这表达了体质量指数的高低也会影响OPN的作用。

## 3 OPN与肝脏炎症损伤

### 3.1 肝脏炎症损伤

NAFLD肝细胞损伤的特征包括内质网应激<sup>[3]</sup>、功能失调的未折叠蛋白反应<sup>[26]</sup>、炎症体激活<sup>[27]</sup>、凋亡通路激活<sup>[27]</sup>、炎症和伤口反应增强。外部因素包括细胞因子和脂肪因子的失调、尿酸毒性、腺苷三磷酸的消耗及肠道微生物的产物<sup>[28]</sup>,都可能导致肝细胞脂毒性应激、损伤和炎症的发展。

### 3.2 iOPN抑制肝脏炎症损伤

iOPN在肝脏炎症损伤中起保护作用。FAN等<sup>[29]</sup>研究发现,用来自OPN敲除坏死肝细胞的细胞

碎片(可以排除 sOPN 的干扰)的刺激下, MFs 中的 iOPN 与 MyD88 能够相互作用,从而阻止白细胞介素-1 受体相关激酶 1(interleukin 1 receptor associated kinase 1, IRAK1)与 MyD88 复合物的解离和 NF- $\kappa$ B 激活。iOPN 可抑制 NF- $\kappa$ B 的活化,促进 MFs 中白细胞介素-6(Interleukin 6, IL-6)和 TNF- $\alpha$  的产生,从而促进肝损伤中肝细胞存活。OPN 缺失导致 IRAK1 与 MyD88 复合物分离, NF- $\kappa$ B 激活增加 MFs 中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  产生,表明了 iOPN 在 MFs 的抗炎反应中发挥关键作用。

### 3.3 sOPN 促进肝脏炎症损伤

sOPN 可以促进炎症。最近, ZHONG 等<sup>[30]</sup>研究表明 sOPN 激活 MFs 促炎反应并增加促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和单核细胞趋化因子 1 的表达,重要的是在培养物中添加 OPN 中和抗体,基本上消除了 OPN 的促炎能力。有研究显示在一种新的猪 NASH 模型中, sOPN 基因表达与脂滴面积和炎症呈正相关,当 NASH 逆转时, sOPN 基因表达显著降低<sup>[31]</sup>。

OPN 敲除可以预防炎症的发生。KIEFER 等<sup>[32]</sup>研究表明, OPN 敲除不仅可以阻止 HFD 诱导的脂质积累,还可以通过增强胰岛素刺激下胰岛素受体底物 2 和蛋白激酶 B 的磷酸化,以及 FOXO1 及其辅助激活因子 PGC-1 $\alpha$  的下调,改善胰岛素信号传导和胰岛素敏感性,从而预防炎症发生。因此认为 OPN 是肥胖相关肝脏炎症、脂肪变性和 IR 的新媒介。体内阻断 OPN 效应可使改变的肝脂质正常化从而预防 NAFLD、T2DM 的发展。

## 4 OPN 与肝纤维化

### 4.1 肝纤维化

肝脏纤维化是 NASH 向肝硬化乃至肝癌进展过程中常见的病理变化,在对损伤的反应中,由刺激的肝细胞和激活的 Kupffer 细胞发出信号驱动的, HSC 被激活为增殖性肌成纤维细胞,迁移到周围的实质细胞,并分泌组织损伤的细胞外基质(extracellular matrix, ECM),使 ECM 沉积过多,其主要成分是 I 型胶原蛋白(collagen type I, COL I),取代了正常的伤口愈合反应,导致纤维化重塑、器官破坏并最终导致器官衰竭。此外, ECM 还含有一种复杂的蛋白质混合物,可促进细胞增殖、迁移和分化,而 OPN 是具有这些作用的 ECM 成分之一。OPN 是细胞与基质相互作用的适应者和调

节剂,其调节细胞迁移、ECM 侵袭和细胞黏附,这是因为其能够通过 RGD 矩阵与整合素结合,或通过一个隐蔽位与 CD44 结合<sup>[33]</sup>,而这个隐蔽位点在被凝血酶、纤溶酶原、纤溶酶、凝血酶 B 和一些基质金属蛋白酶裂解后会暴露出来。

### 4.2 iOPN 是介导 HSC 激活过程的关键信号分子

URTASUN 等<sup>[34]</sup>研究检测到 OPN 增强子 DNA 低甲基化先于 OPN 表达上调来诱导纤维化发病,这在早期肝纤维化发病过程中被证实。而且 1 年的时间里,肝细胞中过表达 OPN 的转基因小鼠也能够发生自发性肝纤维化。在纤维化发病过程中, HSC 中的 iOPN 对 COL I 的诱导是通过 HSC 上的整合素  $\alpha$ v $\beta$ 3,参与激活磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)/磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)/NF- $\kappa$ B 信号通路,实现整合素  $\alpha$ v $\beta$ 3 中和及 PI3K 和 NF- $\kappa$ B 抑制。有临床试验显示,血清 OPN 在 NAFLD 诱导的纤维化中增强<sup>[35]</sup>。

### 4.3 iOPN 促进肝纤维化的发生

ARRIAZU 等<sup>[36]</sup>研究发现, HSC 中的 iOPN 增加还原型辅酶 II 氧化活性,抑制组蛋白去乙酰化酶 1/2,促进 HSC 中高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)<sup>[37]</sup>(一种无菌的损伤相关的分子标志物)乙酰化和易位, HMGB1 通过晚期糖基化终产物上调 HSC 中 COL I,激活 PI3K-p-Akt/2/3 通路。而且在纤维化发生过程中, OPN 和 HMGB1 的增加作为旁分泌和自分泌信号触发瘢痕形成。而矛盾的是 HSC 尽管产生 iOPN,却不分泌 sOPN,研究发现高尔基体中 sOPN 染色在核周分布, iOPN 染色在膜周分布, sOPN 通过内质网和高尔基体分泌,通过与细胞表面受体结合发挥作用<sup>[38]</sup>。

### 4.4 sOPN 具有修复能力, OPN 中和减缓纤维化的发生

COOMBES 等<sup>[39]</sup>研究表明,在培养的肝祖细胞里, sOPN 在肝纤维化患者的卵形细胞中被上调,并被证实通过调节培养的卵形细胞中的转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )信号传导来增强肝纤维化患者的活力和促进伤口愈合。在小鼠肝纤维化模型中, OPN 中和会减弱肝祖细胞的反应,逆转卵形细胞的上皮-间质转化,并减缓纤维化发生。也有一些研究认为 OPN 能增强肝纤维化小鼠的导管反应和瘢痕形成,激活卵形细胞区室分化为 BECs,随后通过 OPN 和 TGF- $\beta$  向

HSC发出信号,增强HSC中COL I合成,促进瘢痕形成<sup>[40]</sup>。

## 5 总结

迄今为止,NAFLD的发病机制尚在研究当中,针对其有效的治疗药物仍然缺乏。因此,OPN的发现帮助探索NAFLD发病机制并寻找潜在的治疗靶点具有重要的临床意义。近年来,OPN在NAFLD进展的研究显示了不一致的结果,主要原因是OPN的亚型和细胞、组织来源不同。本文总结了OPN 2种亚型在NAFLD发病机制中的多重作用(见图1),MFs的iOPN参与促进脂质代谢,抑制肝脏炎症损伤;HSC的iOPN参与肝纤维化的进展;sOPN参与抑制脂质代谢,对纤维化有修复能力;OPN中和降低脂质代谢、减轻肝脏炎症损伤和减缓肝纤维化发生等。因此,开发针对性OPN亚型的特殊药物是治疗NAFLD的有效方法和新思路。

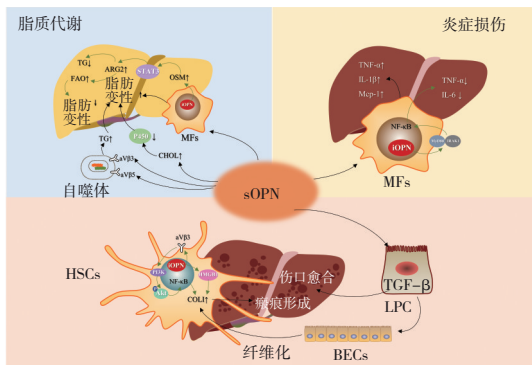


图1 OPN在NAFLD中的多重作用

## 参考文献:

[1] POWELL E E, WONG V W S, RINELLA M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. Lancet, 2021, 397(10290): 2212-2224.

[2] YOUNOSSI Z M. Non-alcoholic fatty liver disease - a global public health perspective[J]. J Hepatol, 2019, 70(3): 531-544.

[3] 雷娜, 宋虹霏, 曾玲, 等. 遗传易感、内质网应激及肠道微生物在非酒精性脂肪性肝炎发病中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(14): 45-50.

[4] LOK Z S Y, LYLE A N. Osteopontin in vascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(4): 613-622.

[5] GE X D, LEUNG T M, ARRIAZU E, et al. Osteopontin binding to lipopolysaccharide lowers tumor necrosis factor- $\alpha$  and prevents early alcohol-induced liver injury in mice[J]. Hepatology, 2014, 59(4): 1600-1616.

[6] SONG Z L, CHEN W, ATHAVALE D, et al. Osteopontin takes center stage in chronic liver disease[J]. Hepatology, 2021, 73(4):

1594-1608.

[7] TANG Z Y, XIA Z J, WANG X P, et al. The critical role of osteopontin (OPN) in fibrotic diseases[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2023, 74: 86-99.

[8] SUN H T, WANG C Q, HU B Y, et al. Exosomal S100A4 derived from highly metastatic hepatocellular carcinoma cells promotes metastasis by activating STAT3[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 187.

[9] ZHU M Y, ZHENG J, WU F, et al. OPN is a promising serological biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis[J]. J Med Virol, 2020, 92(12): 3596-3603.

[10] DESERT R, GE X D, SONG Z L, et al. Role of hepatocyte-derived osteopontin in liver carcinogenesis[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(4): 692-709.

[11] WANG G P, CHEN S S, ZHAO C C, et al. Gene expression profiles predict the possible regulatory role of OPN-mediated signaling pathways in rat liver regeneration[J]. Gene, 2016, 576(2 Pt 2): 782-790.

[12] LIU G K, FAN X Y, TANG M, et al. Osteopontin induces autophagy to promote chemo-resistance in human hepatocellular carcinoma cells[J]. Cancer Lett, 2016, 383(2): 171-182.

[13] WANG W, LIU X J, WEI P Y, et al. SPP1 and CXCL9 promote non-alcoholic steatohepatitis progression based on bioinformatics analysis and experimental studies[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 862278.

[14] SCORLETTI E, CARR R M. A new perspective on NAFLD: focusing on lipid droplets[J]. J Hepatol, 2022, 76(4): 934-945.

[15] 郭万成, 王雅静, 居梦娴, 等. 达格列净促进高脂诱导肥胖小鼠肝脏脂肪酸氧化的初步机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(11): 37-44.

[16] FRIEDMAN S L, NEUSCHWANDER-TETRI B A, RINELLA M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. Nat Med, 2018, 24(7): 908-922.

[17] HAN H, GE X D, KOMAKULA S S B, et al. Macrophage-derived osteopontin (SPP1) protects from nonalcoholic steatohepatitis[J]. Gastroenterology, 2023, 165(1): 201-217.

[18] NUÑEZ-GARCIA M, GOMEZ-SANTOS B, BUQUÉ X, et al. Osteopontin regulates the cross-talk between phosphatidylcholine and cholesterol metabolism in mouse liver[J]. J Lipid Res, 2017, 58(9): 1903-1915.

[19] BERTOLA A, DEVEAUX V, BONNAFOUS S, et al. Elevated expression of osteopontin may be related to adipose tissue macrophage accumulation and liver steatosis in morbid obesity[J]. Diabetes, 2009, 58(1): 125-133.

[20] LEE G S, SALAZAR H F, JOSEPH G, et al. Osteopontin isoforms differentially promote arteriogenesis in response to ischemia via macrophage accumulation and survival[J]. Lab Invest, 2019, 99(3): 331-345.

[21] CICEKLI I, SAGLAM D, TAKAR N. A new perspective on metabolic syndrome with osteopontin: a comprehensive

- review[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(7): 1608.
- [22] DERETIC V. Autophagosomes and lipid droplets: no longer just chewing the fat[J]. *EMBO J*, 2015, 34(16): 2111-2113.
- [23] TANG M, JIANG Y, JIA H Y, et al. Osteopontin acts as a negative regulator of autophagy accelerating lipid accumulation during the development of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 159-168.
- [24] LAVALLARD V J, GUAL P. Autophagy and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 120179.
- [25] JIANG Y J, CAO Y M, CAO Y B, et al. A review: cytochrome P450 in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 17: 1511-1521.
- [26] PELEMAN C, FRANCOQUE S, BERGHE T V. Emerging role of ferroptosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: revisiting hepatic lipid peroxidation[J]. *EBioMedicine*, 2024, 102: 105088.
- [27] SZABO G, PETRASEK J. Inflammasome activation and function in liver disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(7): 387-400.
- [28] BENEDÉ -UBIETO R, CUBERO F J, NEVZOROVA Y A. Breaking the barriers: the role of gut homeostasis in metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD) [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2331460.
- [29] FAN X Y, HE C Y, JING W, et al. Intracellular osteopontin inhibits toll-like receptor signaling and impedes liver carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(1): 86-97.
- [30] ZHONG Y M, ZHOU L, WANG H, et al. Kindlin-2 maintains liver homeostasis by regulating GSTP1-OPN-mediated oxidative stress and inflammation in mice[J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(2): 105601.
- [31] HERRERA-MARCOS L V, MARTÍNEZ-BEAMONTE R, MACÍAS-HERRANZ M, et al. Hepatic galectin-3 is associated with lipid droplet area in non-alcoholic steatohepatitis in a new swine model[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 1024.
- [32] KIEFER F W, NESCHEN S, PFAU B, et al. Osteopontin deficiency protects against obesity-induced hepatic steatosis and attenuates glucose production in mice[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(8): 2132-2142.
- [33] ROSMUS D D, LANGE C, LUDWIG F, et al. The role of osteopontin in microglia biology: current concepts and future perspectives[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(4): 840.
- [34] URTASUN R, LOPATEGI A, GEORGE J, et al. Osteopontin, an oxidant stress sensitive cytokine, up-regulates collagen-I via integrin  $\alpha(V)\beta(3)$  engagement and PI3K/pAkt/NF $\kappa$ B signaling[J]. *Hepatology*, 2012, 55(2): 594-608.
- [35] GLASS O, HENAO R, PATEL K, et al. Serum interleukin-8, osteopontin, and monocyte chemoattractant protein 1 are associated with hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatol Commun*, 2018, 2(11): 1344-1355.
- [36] ARRIAZU E, GE X D, LEUNG T M, et al. Signalling via the osteopontin and high mobility group box-1 axis drives the fibrogenic response to liver injury[J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1123-1137.
- [37] GOLUB A, ORDAK M, NASIEROWSKI T, et al. Advanced biomarkers of hepatotoxicity in psychiatry: a narrative review and recommendations for new psychoactive substances[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9413.
- [38] NAGOSHI S. Osteopontin: versatile modulator of liver diseases[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(1): 22-30.
- [39] COOMBES J D, SWIDERSKA-SYN M, DOLLÉ L, et al. Osteopontin neutralisation abrogates the liver progenitor cell response and fibrogenesis in mice[J]. *Gut*, 2015, 64(7): 1120-1131.
- [40] WANG X D, LOPATEGI A, GE X D, et al. Osteopontin induces ductular reaction contributing to liver fibrosis[J]. *Gut*, 2014, 63(11): 1805-1818.

(李科 编辑)

**本文引用格式:** 曹佳鑫, 周力荧, 李梦如, 等. 骨桥蛋白在非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(4): 37-42.

**Cite this article as:** CAO J X, ZHOU L Y, LI M R, et al. Research progress of osteopontin in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(4): 37-42.