

抑瘤素M在乳腺癌微环境调控与转移中的研究进展



陈王成^{1,2}, 庞丽丽^{1,3}, 兰月梅^{1,3}, 张百红¹

1. 联勤保障部队第九四〇医院肿瘤科 (兰州 730050)
2. 西北民族大学医学部 (兰州 730030)
3. 甘肃中医药大学第一临床医学院 (兰州 730000)

【摘要】本文探讨了抑瘤素 M (oncostatin M, OSM) 在乳腺癌微环境中的多重作用。OSM 通过激活 JAK/STAT 通路, 促进上皮-间质转化、癌相关成纤维细胞活化和免疫逃逸, 增强乳腺癌细胞的侵袭和转移能力, 特别是在骨和肺的转移中。OSM 还与基质金属蛋白酶协同作用, 加速癌症进展。尽管 OSM 是潜在的治疗靶点, 但其多效性带来了治疗挑战。未来研究需开发更具选择性和安全性的 OSM 抑制剂, 并结合其他治疗策略以提高疗效。

【关键词】乳腺癌; 抑瘤素 M; 肿瘤微环境; 肿瘤转移

【中图分类号】 R 737.9 **【文献标识码】** A

Mechanism of oncostatin M in microenvironment regulation and metastasis of breast cancer

CHEN Wangcheng^{1,2}, PANG Lili^{1,3}, LAN Yuemei^{1,3}, ZHANG Baihong¹

1. Department of Oncology, The 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China

2. Faculty of Medicine, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China

3. First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: ZHANG Baihong, Email: bhzhang1999@126.com

【Abstract】 This paper explores the multiple roles of oncostatin M (OSM) in the breast cancer microenvironment. OSM enhances invasion and metastasis of breast cancer cells by activating the JAK/STAT pathway, promoting epithelial-mesenchymal transition, cancer-associated fibroblast activation, and immune escape, especially in bone and lung metastasis. OSM also works synergistically with matrix metalloproteinases to accelerate cancer progression. Although OSM is a potential therapeutic target, its pleiotropic nature presents a therapeutic challenge. Future studies are needed to develop more selective and safe OSM inhibitors, combined with other therapeutic strategies to improve efficacy.

【Keywords】 Breast cancer; Oncostatin M; Tumor microenvironment; Tumor metastasis

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一, 也是导致女性因癌死亡的主要原因之一^[1]。根据 2022 年全球癌症统计数据^[2], 新发乳腺癌病例约为 230 万例, 占有所有新发癌症病例的 11.7%。尽

管早期诊断和治疗方法的进步显著提高了乳腺癌患者的生存率, 但转移性乳腺癌仍然是乳腺癌临床治疗的主要挑战, 约 30% 的早期乳腺癌患者最终会发展为转移性疾病^[3]。转移是导致乳腺癌患

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202411026

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (22JR5RA007)

通信作者: 张百红, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: bhzhang1999@126.com

者死亡的主要原因，显著降低了患者的生存期和生活质量^[4]。

过去的几十年，研究者逐渐认识到肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME）在乳腺癌进展和转移中的关键作用^[5]。TME是一个复杂的生态系统，由肿瘤细胞、基质细胞、免疫细胞以及细胞外基质等组成，这些成分之间的相互作用通过各种细胞因子和生长因子的调控，共同影响肿瘤的生长、侵袭和转移^[6]。

抑瘤素 M（oncostatin M, OSM）作为一种多功能细胞因子，近年来在乳腺癌研究中备受关注^[7]。OSM属于IL-6家族，最初被发现具有抑制肿瘤生长的作用，然而随着研究的深入，其在促进肿瘤进展中的作用逐渐被揭示。本研究团队前期通过癌症基因组图谱（The Cancer Genome Atlas, TCGA）数据库分析发现OSM在乳腺癌中高表达。此外，OSM被证实参与调控TME，促进癌细胞的侵袭、转移和耐药性^[8]。据此，本文聚焦于OSM在乳腺癌微环境调控和转移中的多重作用，深入探讨其作用机制，并讨论其作为潜在治疗靶点的前景和挑战。

1 OSM的生物学特性

OSM是一种分子量约28 kDa的糖蛋白，属于IL-6家族细胞因子^[7]。OSM的基因位于人类染色体22q12，编码228个氨基酸的前体蛋白，经过翻译后修饰形成成熟的OSM蛋白^[9]。OSM主要由激活的T淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞分泌。

OSM通过结合其特异性受体复合物发挥生物学功能。OSM可以与两种不同的受体复合物结合：OSM受体（oncostatin M receptor, OSMR）和白血病抑制因子受体（leukemia inhibitory factor receptor, LIFR）^[10]。这两种受体复合物都包含gp130亚基，这是IL-6家族细胞因子共同的信号传导组分^[11]。OSM与受体结合后，主要激活JAK/STAT、MAPK和PI3K/AKT等信号通路，调控下游基因的表达^[12]。

OSM具有多种生物学功能，包括调节细胞增殖、分化、存活和炎症反应。在不同的细胞类型中，OSM可能产生不同甚至相反的效应。在炎症反应中，OSM可以诱导急性期蛋白的产生，调节细胞因子和趋化因子的表达，影响免疫细胞的募集和

活化^[13]。在正常生理条件下，OSM参与多种组织的发育和稳态维持。例如，OSM在肝脏再生、造血调控和骨代谢中发挥重要作用^[14]。然而，在病理条件下，特别是在TME中，OSM的表达和功能发生显著改变，成为促进肿瘤进展的关键因子之一^[8]。

2 OSM在乳腺癌微环境中的作用

2.1 促进癌细胞的上皮-间质转化

上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）是癌细胞获得侵袭和转移能力的关键过程^[15]。研究表明，OSM是EMT的强效诱导剂，通过激活JAK/STAT3信号通路促进乳腺癌细胞的EMT过程^[16]。OSM通过STAT3的活化显著上调了EMT相关转录因子Snail、Slug和Twist的表达^[17]。这些转录因子进一步抑制上皮标志物E-cadherin的表达，同时促进间质标志物N-cadherin和Vimentin的表达，导致乳腺癌细胞从上皮表型向间质表型转变。此外，OSM还能诱导基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMPs）的表达^[18]，特别是MMP-7，增强癌细胞降解细胞外基质的能力，从而促进侵袭。

Guo等^[19]研究进一步揭示了OSM诱导EMT的分子机制。他们发现OSM通过激活STAT3和MAPK信号通路，上调了转录因子ZEB1的表达。ZEB1是EMT的关键调控因子，其上调导致E-cadherin表达下降，同时促进了乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力^[20]。值得注意的是，OSM诱导的EMT不仅增强了乳腺癌细胞的侵袭能力，还与干细胞特性的获得和化疗耐药性的产生密切相关^[21]。

2.2 与基质细胞的相互作用

在乳腺癌微环境中，癌相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts, CAFs）是最丰富的基质细胞类型之一，在肿瘤进展中发挥关键作用^[22]。研究表明，OSM可以显著影响CAFs的活化和功能，从而促进胰腺癌的进展^[23]。Jena等^[24]研究发现，OSM可以促进正常成纤维细胞向CAFs的转化。该研究观察到，OSM处理后的成纤维细胞表现出典型的CAF表型，包括 α -平滑肌肌动蛋白表达增加、细胞外基质蛋白（如纤维连接蛋白和I型胶原）分泌增加，以及趋化因子和生长因子（如IL-6、VEGF和HGF）的产生增加。

这些 CAFs 分泌的因子进一步促进了乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

另一项研究揭示了 OSM 介导的 CAFs 活化在癌症侵袭中的重要性。该研究发现，OSM 通过激活 STAT3 和 MAPK 信号通路，诱导 CAFs 产生大量的 MMPs^[25]，特别是 MMP-1 和 MMP-3。这些 MMPs 不仅直接参与细胞外基质的降解，还可以激活潜伏性的生长因子，如 TGF-β，进一步促进肿瘤的侵袭和转移^[26]。此外，OSM 还能影响 CAFs 对细胞外基质的重塑。Dinca 等^[21]研究表明，OSM 处理的 CAFs 产生更多的交联胶原，增加基质的刚度，这种刚性基质进一步促进了乳腺癌细胞的侵袭能力和 EMT 过程。

2.3 对免疫微环境的调节

肿瘤免疫微环境在乳腺癌进展和转移中扮演着复杂的角色，而 OSM 已被证实是调节这一微环境的重要因子。OSM 通过影响多种免疫细胞的功能和表型，参与塑造有利于肿瘤生长和转移的免疫抑制微环境^[8]。

在巨噬细胞方面，Shrivastava 等^[27]研究表明，OSM 可以促进肿瘤相关巨噬细胞 (tumour associated macrophages, TAMs) 向促肿瘤的 M2 表型极化。Yuan 等发现，OSM 通过激活 STAT3 信号通路，上调了 M2 巨噬细胞标志物的表达^[28]，同时增加了抗炎细胞因子 IL-10 和 TGF-β 的分泌。这些 M2 型 TAMs 进一步促进了乳腺癌细胞的增殖、侵袭和血管生成。

对于 T 细胞，Toffanin 等^[29]研究发现，OSM 可以直接抑制 CD8⁺ T 细胞的增殖和效应功能，同时促进调节性 T 细胞的分化和功能。这种免疫抑制效应部分是通过 OSM 诱导 PD-L1 的表达实现的^[30]，PD-L1 是一种重要的免疫检查点分子，可以抑制 T 细胞的活化。此外，Weber 等^[31]研究表明，在乳腺癌肺转移模型中，OSM 可以促进骨髓来源抑制细胞 (myeloid derived suppressor cells, MDSCs) 的募集和活化。这些 MDSCs 通过产生活性氧和氮物种，抑制 T 细胞的功能，从而为肿瘤细胞创造免疫抑制的微环境，有利于肺转移的形成^[32]。

OSM 通过多种机制调节乳腺癌微环境，包括促进 EMT、激活 CAFs 和塑造免疫抑制微环境，共同构建了有利于肿瘤生长和转移的生态系统，如图 1 所示。这些发现不仅加深了对乳腺癌进展机制的理解，也为开发新的治疗策略提供了重要线索。

3 OSM在乳腺癌转移中的作用机制

3.1 骨转移

骨是乳腺癌最常见的转移位点之一，约 70% 的晚期乳腺癌患者会发生骨转移^[33]。OSM 在乳腺癌骨转移过程中扮演着关键角色，主要通过影响骨代谢平衡和调节骨微环境来促进肿瘤细胞的定植和生长。Persson 等^[34]研究揭示了 OSM 在促进乳腺癌溶骨性骨转移中的重要作用。该研究发

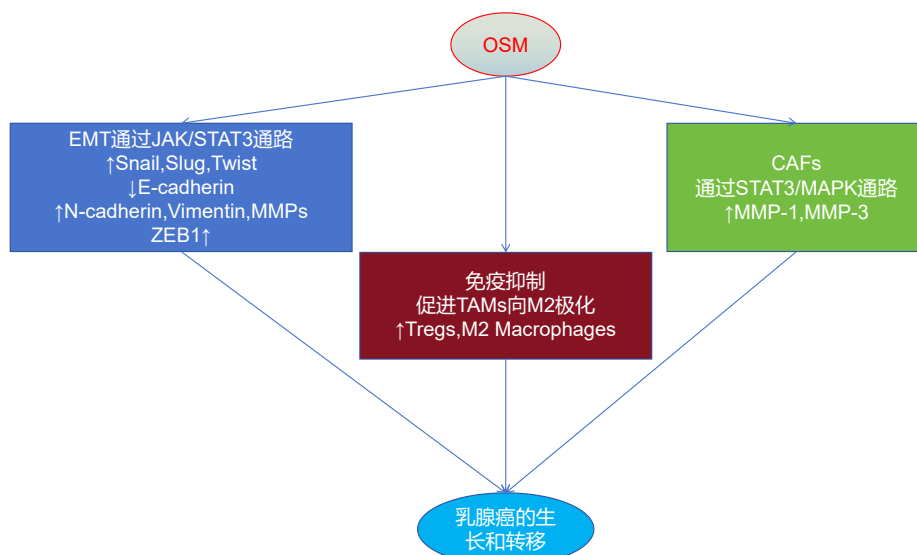


图1 OSM调节乳腺癌微环境的示意图

Figure 1. Schematic diagram of OSM regulating breast cancer microenvironment

注：BRCA.乳腺癌；OSM.抑瘤素M；EMT.上皮-间质转化；CAFs.癌相关成纤维细胞；TAMs.肿瘤相关巨噬细胞。

现, OSM 可以直接刺激破骨细胞前体细胞的分化, 同时增加成熟破骨细胞的骨吸收活性。这一过程主要通过 OSM 激活 RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa- β ligand) 信号通路实现。RANKL 是破骨细胞形成和活化的关键因子^[35], 而 OSM 可以显著上调乳腺癌细胞和骨基质细胞中 RANKL 的表达。

此外, Fossey 等^[36] 研究进一步阐明了 OSM 诱导骨吸收的分子机制, OSM 通过激活 JAK/STAT3 和 MAPK 信号通路, 上调了多种促进骨吸收的因子的表达, 包括 IL-6 和 VEGF。这两个因子共同作用, 加速了骨基质的降解, 为乳腺癌细胞在骨中的生长创造了有利环境。值得注意的是, OSM 不仅促进破骨细胞的活化, 还抑制成骨细胞的分化和功能。研究表明, OSMR 沉默减弱了小鼠的破骨细胞分化^[37]。这种对骨代谢的双重调节作用, 进一步加剧了乳腺癌骨转移中的骨质破坏。

在骨微环境中, OSM 还参与了所谓的“恶性循环”。Junk 等^[38] 研究发现, 乳腺癌细胞分泌的 OSM 可以刺激骨基质细胞产生更多的生长因子 (如 TGF- β), 这些因子反过来促进肿瘤细胞的生长和 OSM 的进一步分泌, 形成一个正反馈循环。这一机制解释了为什么一旦乳腺癌细胞定植于骨, 往往会导致快速和广泛的骨转移。

3.2 肺转移

肺是乳腺癌另一个常见的转移部位, 约 60%~70% 的转移性乳腺癌患者会出现肺转移^[39]。OSM 在乳腺癌肺转移过程中起着至关重要的作用, 主要通过促进肿瘤细胞的迁移和入侵能力、塑造肺部微环境以及诱导免疫逃逸来实现^[40]。研究表明, OSM 通过激活 STAT3 信号通路能够显著增加乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力, 这为其进入肺部提供了有利条件^[7]。此外, OSM 还通过上调 CXCL5 和 CXCL8 等趋化因子的表达, 促进肿瘤细胞向肺部趋化, 进一步加快肺转移的形成^[41]。

在肺部微环境中, OSM 对间质细胞和免疫细胞的作用也加剧了肿瘤细胞的定植。研究发现, OSM 可以通过促进基质细胞分泌 MMP-2 和 MMP-9 等 MMPs, 增强细胞外基质的降解, 使肿瘤细胞更容易侵入并在肺部生长^[42]。此外, OSM 通过增强肺部血管生成, 为肿瘤细胞提供更多的营养支持, 促进了转移灶的扩散和生长^[42]。OSM

通过促进肿瘤细胞的侵袭能力、重塑肺部微环境以及抑制宿主免疫反应, 在乳腺癌肺转移过程中发挥了关键作用。这些机制为乳腺癌的肺转移提供了新的治疗靶点。

4 OSM 作为潜在治疗靶点的前景和挑战

鉴于 OSM 在乳腺癌微环境和转移中的多重作用, 靶向 OSM 或其下游信号通路的治疗策略逐渐引起了广泛关注。已有研究表明, 抑制 OSM 信号通路可能通过多种机制抑制乳腺癌的进展和转移。

首先, 阻断 OSM-OSMR/LIFR 轴可以有效抑制乳腺癌细胞的 EMT 过程, 从而降低其侵袭和转移能力^[10]。同时, 抑制 OSM 信号还能够减少 CAFs 的活化和基质重塑, 削弱 TME 对肿瘤细胞生长的支持。此外, 靶向 OSM 或其受体还可以显著改善肿瘤免疫微环境, 增强免疫治疗的效果。例如, 通过抑制 OSM 诱导的 M2 型巨噬细胞和 MDSCs 的募集, 有望恢复抗肿瘤免疫反应^[31]。

然而, 针对 OSM 的治疗策略仍面临一些挑战。首先, OSM 在正常生理过程中具有多种功能, 包括组织再生、造血调控等。因此, 靶向 OSM 可能会产生意想不到的副作用, 如影响骨代谢、肝脏再生等。其次, 由于 OSM 与其他 IL-6 家族细胞因子的信号通路存在交叉, 靶向 OSM 可能会引发复杂的代偿性反应, 削弱治疗效果。此外, 结合免疫治疗或靶向其他微环境因素的联合疗法, 可能是克服 OSM 靶向治疗挑战的一种策略。最后, 乳腺癌各类型治疗原则不同, 现有文献中关于 OSM 在不同分子分型乳腺癌中的研究结果尚不一致, 缺乏统一的结论, 未来研究需要进一步探索 OSM 在不同类型和疾病背景下的具体作用机制, 以开发更具选择性和安全性的 OSM 抑制剂。

5 结语

OSM 在乳腺癌微环境调控和转移中发挥了多重作用, 包括促进 EMT、激活 CAFs、塑造免疫抑制微环境以及调控骨转移和肺转移。尽管靶向 OSM 具有治疗潜力, 但其在生理和病理过程中的复杂作用仍需深入研究。未来的发展方向应致力于优化靶向 OSM 的治疗方式, 以实现更高效和安全的临床应用。

伦理声明：不适用

作者贡献：研究指导、文章修改、资金支持：张百红；论文撰写：陈王成；文献查阅：庞丽丽、兰月梅

数据获取：不适用

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).
- Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12–49. DOI: [10.3322/caac.21820](https://doi.org/10.3322/caac.21820).
- Nathanson SD, Detmar M, Padera TP, et al. Mechanisms of breast cancer metastasis[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2022, 39(1): 117–137. DOI: [10.1007/s10585-021-10090-2](https://doi.org/10.1007/s10585-021-10090-2).
- Park M, Kim D, Ko S, et al. Breast cancer metastasis: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6806. DOI: [10.3390/ijms23126806](https://doi.org/10.3390/ijms23126806).
- 陈慧竹, 朱荔, 韦禹帆, 等. 肿瘤相关成纤维细胞在乳腺癌中的作用研究进展 [J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(4): 482–488. [Chen YZ, Zhu L, Wei YF, et al. Research progress of the cancer-associated fibroblasts in breast cancer[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2024, 49(4): 482–488.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-2084.2022.04.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2084.2022.04.014).
- Neophytou CM, Panagi M, Stylianopoulos T, et al. The role of tumor microenvironment in cancer metastasis: molecular mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9): 2053. DOI: [10.3390/cancers13092053](https://doi.org/10.3390/cancers13092053).
- Masjedi A, Hajizadeh F, Beigi Dargani F, et al. Oncostatin M: a mysterious cytokine in cancers[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107158. DOI: [10.1016/j.intimp.2020.107158](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107158).
- Araujo AM, Abaurrea A, Azcoaga P, et al. Stromal oncostatin M cytokine promotes breast cancer progression by reprogramming the tumor microenvironment[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(19): e165107. DOI: [10.1172/jci165107](https://doi.org/10.1172/jci165107).
- Tanaka M, Miyajima A. Oncostatin M, a multifunctional cytokine[J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2003, 149: 39–52. DOI: [10.1007/s10254-003-0013-1](https://doi.org/10.1007/s10254-003-0013-1).
- Lörchner H, Adrian-Segarra JM, Waechter C, et al. Concomitant activation of OSM and LIF receptor by a dual-specific hOSM variant confers cardioprotection after myocardial infarction in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 353. DOI: [10.3390/ijms23010353](https://doi.org/10.3390/ijms23010353).
- Giraldez MD, Carneros D, Garbers C, et al. New insights into IL-6 family cytokines in metabolism, hepatology and gastroenterology[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(11): 787–803. DOI: [10.1038/s41575-021-00473-x](https://doi.org/10.1038/s41575-021-00473-x).
- Chen M, Ren R, Lin W, et al. Exploring the oncostatin M (OSM) feed-forward signaling of glioblastoma via STAT3 in pan-cancer analysis[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 565. DOI: [10.1186/s12935-021-02260-9](https://doi.org/10.1186/s12935-021-02260-9).
- Wolf CL, Pruett C, Lighter D, et al. The clinical relevance of OSM in inflammatory diseases: a comprehensive review[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1239732. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1239732](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1239732).
- Bisht K, McGirr C, Lee SY, et al. Oncostatin M regulates hematopoietic stem cell (HSC) niches in the bone marrow to restrict HSC mobilization[J]. *Leukemia*, 2022, 36(2): 333–347. DOI: [10.1038/s41375-021-01413-z](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01413-z).
- Celià-Terrassa T, Kang Y. How important is EMT for cancer metastasis?[J]. *PLoS Biol*, 2024, 22(2): e3002487. DOI: [10.1371/journal.pbio.3002487](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002487).
- Gyamfi J, Lee YH, Eom M, et al. Interleukin-6/STAT3 signalling regulates adipocyte induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8859. DOI: [10.1038/s41598-018-27184-9](https://doi.org/10.1038/s41598-018-27184-9).
- Sadrkhanloo M, Entezari M, Orouei S, et al. STAT3-EMT axis in tumors: modulation of cancer metastasis, stemness and therapy response[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182: 106311. DOI: [10.1016/j.phrs.2022.106311](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106311).
- Wang BF, Wang YY, Lin H, et al. Oncostatin M promotes epithelial barrier dysfunction in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Tissue Barriers*, 2024, 3: 2399235. DOI: [10.1080/21688370.2024.2399235](https://doi.org/10.1080/21688370.2024.2399235).
- Guo L, Chen C, Shi M, et al. Stat3-coordinated Lin-28-let-7-HMGA2 and miR-200-ZEB1 circuits initiate and maintain oncostatin M-driven epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncogene*, 2013, 32(45): 5272–5282. DOI: [10.1038/onc.2012.573](https://doi.org/10.1038/onc.2012.573).
- Katsura A, Tamura Y, Hokari S, et al. ZEB1-regulated inflammatory phenotype in breast cancer cells[J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(9): 1241–1262. DOI: [10.1002/1878-0261.12098](https://doi.org/10.1002/1878-0261.12098).
- Dinca SC, Greiner D, Weidenfeld K, et al. Novel mechanism for OSM-promoted extracellular matrix remodeling in breast cancer: LOXL2 upregulation and subsequent ECM alignment[J]. *Breast Cancer Res*, 2021, 23(1): 56. DOI: [10.1186/s13058-021-01430-x](https://doi.org/10.1186/s13058-021-01430-x).
- Tsoumakidou M. The advent of immune stimulating CAFs in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(4): 258–269. DOI: [10.1038/s41568-023-00549-7](https://doi.org/10.1038/s41568-023-00549-7).
- Lee BY, Hogg EKJ, Below CR, et al. Heterocellular OSM-OSMR signalling reprograms fibroblasts to promote pancreatic cancer growth and metastasis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7336. DOI: [10.1038/s41467-021-27607-8](https://doi.org/10.1038/s41467-021-27607-8).
- Jena BC, Das CK, Bharadwaj D, et al. Cancer associated fibroblast mediated chemoresistance: a paradigm shift in understanding the mechanism of tumor progression[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(2): 188416. DOI: [10.1016/j.bbcan.2020.188416](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188416).
- Houben E, Hellings N, Broux B. Oncostatin M, an underestimated

- player in the central nervous system[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1165. DOI: [10.3389/fimmu.2019.01165](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01165).
- 26 Sarközi R, Hauser C, Noppert SJ, et al. Oncostatin M is a novel inhibitor of TGF- β 1-induced matricellular protein expression[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 301(5): F1014-F1025. DOI: [10.1152/ajprenal.00123.2011](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00123.2011).
- 27 Shrivastava R, Asif M, Singh V, et al. M2 polarization of macrophages by Oncostatin M in hypoxic tumor microenvironment is mediated by mTORC2 and promotes tumor growth and metastasis[J]. *Cytokine*, 2019, 118: 130-143. DOI: [10.1016/j.cyto.2018.03.032](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.03.032).
- 28 Yuan Y, Zhang Q, Wu B, et al. Oncostatin M regulates macrophages polarization in osseointegration via yes-associated protein[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110348. DOI: [10.1016/j.intimp.2023.110348](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110348).
- 29 Toffanin G, Ozaniak A, Bartolini R, et al. Oncostatin M and nivolumab affect the cytotoxic t-cell proportions and the susceptibility to TRAIL-induced death in non-leukocyte cell subpopulations in soft tissue sarcomas[J]. *Pharmacology*, 2023, 108(3): 274-285. DOI: [10.1159/000529811](https://doi.org/10.1159/000529811).
- 30 He M, Liu Y, Chen S, et al. Serum amyloid a promotes glycolysis of neutrophils during PD-1 blockade resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1754. DOI: [10.1038/s41467-024-46118-w](https://doi.org/10.1038/s41467-024-46118-w).
- 31 Weber R, Groth C, Lasser S, et al. IL-6 as a major regulator of MDSC activity and possible target for cancer immunotherapy[J]. *Cell Immunol*, 2021, 359: 104254. DOI: [10.1016/j.cellimm.2020.104254](https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104254).
- 32 Ohl K, Tenbrock K. Reactive oxygen species as regulators of MDSC-mediated immune suppression[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2499. DOI: [10.3389/fimmu.2018.02499](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02499).
- 33 Tahara RK, Brewer TM, Theriault RL, et al. Bone metastasis of breast cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1152: 105-129. DOI: [10.1007/978-3-030-20301-6_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_7).
- 34 Persson E, Souza PPC, Floriano-Marcelino T, et al. Activation of shc1 allows oncostatin M to induce RANKL and osteoclast formation more effectively than leukemia inhibitory factor[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1164. DOI: [10.3389/fimmu.2019.01164](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01164).
- 35 Ono T, Hayashi M, Sasaki F, et al. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond[J]. *Inflamm Regen*, 2020, 40: 2. DOI: [10.1186/s41232-019-0111-3](https://doi.org/10.1186/s41232-019-0111-3).
- 36 Fossey SL, Bear MD, Kisseberth WC, et al. Oncostatin M promotes STAT3 activation, VEGF production, and invasion in osteosarcoma cell lines[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 125. DOI: [10.1186/1471-2407-11-125](https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-125).
- 37 Zhou J, Yang J, Dong Y, et al. Oncostatin M receptor regulates osteoblast differentiation via extracellular signal-regulated kinase/autophagy signaling[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 278. DOI: [10.1186/s13287-022-02958-1](https://doi.org/10.1186/s13287-022-02958-1).
- 38 Junk DJ, Bryson BL, Smigiel JM, et al. Oncostatin M promotes cancer cell plasticity through cooperative STAT3-SMAD3 signaling[J]. *Oncogene*, 2017, 36(28): 4001-4013. DOI: [10.1038/onc.2017.33](https://doi.org/10.1038/onc.2017.33).
- 39 Medeiros B, Allan AL. Molecular mechanisms of breast cancer metastasis to the lung: clinical and experimental perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2272. DOI: [10.3390/ijms20092272](https://doi.org/10.3390/ijms20092272).
- 40 Araujo AM, Abaurrea A, Azcoaga P, et al. Stromal oncostatin M cytokine promotes breast cancer progression by reprogramming the tumor microenvironment[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(7): e148667. DOI: [10.1172/jci148667](https://doi.org/10.1172/jci148667).
- 41 Ma Z, Zhou F, Jin H, et al. Crosstalk between CXCL12/CXCR4/ACKR3 and the STAT3 pathway[J]. *Cells*, 2024, 13(12): 1027. DOI: [10.3390/cells13121027](https://doi.org/10.3390/cells13121027).
- 42 Ko HS, Kang HK, Kim HS, et al. The effects of oncostatin M on trophoblast cells: influence on matrix metalloproteinases-2 and -9, and invasion activity[J]. *Placenta*, 2012, 33(11): 908-913. DOI: [10.1016/j.placenta.2012.07.014](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.07.014).

收稿日期: 2024 年 11 月 05 日 修回日期: 2025 年 03 月 06 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 陈王成, 庞丽丽, 兰月梅, 等. 抑瘤素M在乳腺癌微环境调控与转移中的研究进展[J]. 医学新知, 2025, 35(3): 339-344. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202411026](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202411026).
Chen WC, Pang LL, Lan YM, et al. Mechanism of oncostatin M in microenvironment regulation and metastasis of breast cancer[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(3): 339-344. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202411026](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202411026).