

OSM/OSMR 信号促进胶质母细胞瘤细胞侵袭的作用与机制研究



肖靖芳^{1,2}, 刘庆^{1,2}, 张军鸽^{1,2}, 王帅^{1,2}, 颜泽萱^{1,2}, 吉佳乐^{1,2}, 孔维凯^{1,2},
梁媚^{1,2}, 曹棉富^{1,2}

1. 陆军军医大学第一附属医院病理科 (重庆 400038)
2. 肿瘤免疫病理学教育部重点实验室 (重庆 400038)

【摘要】目的 探讨抑瘤素 M (OSM) 及其受体 OSMR 信号对胶质母细胞瘤 (GBM) 细胞侵袭能力的影响及其机制。**方法** 分析单细胞测序公共数据集, 明确 OSM 及 OSMR 在 GBM 中的细胞定位, 并通过免疫荧光双染在临床样本中进行验证; 利用 Transwell 侵袭实验检测 OSM 处理及 OSMR 敲低对 LN229 细胞侵袭能力的影响; 通过转录组测序结合生物信息学分析筛选差异表达基因及富集通路; 采用 Western blot 验证 PI3K/Akt 通路激活及前神经元-间充质转化 (PMT) 相关蛋白表达变化。**结果** 单细胞测序及免疫荧光结果显示, OSM 主要表达于肿瘤相关巨噬细胞, OSMR 主要表达于 GBM 细胞; OSM 处理可显著增强 GBM 细胞侵袭能力, 敲低 OSMR 则明显抑制细胞侵袭; 转录组测序及富集分析提示差异基因显著富集于 PI3K/Akt 通路, Western blot 证实 OSM/OSMR 信号可激活 PI3K/Akt 通路; 敲低 OSMR 可上调前神经元型标志物 OLIG2 表达, 下调间充质型标志物 CD44 表达, 抑制 GBM 细胞发生 PMT。**结论** OSM/OSMR 信号可通过激活 PI3K/Akt 通路并诱导 PMT, 从而促进 GBM 细胞侵袭, 该信号轴有望成为 GBM 治疗的潜在靶点。

【关键词】 胶质母细胞瘤; 抑瘤素 M; 抑瘤素 M 受体; 肿瘤相关巨噬细胞; 侵袭; PI3K/Akt 通路; 前神经元-间充质转化

【中图分类号】 R739.41 **【文献标识码】** A

The effects and mechanism of OSM/OSMR signaling in promoting glioblastoma cell invasion

XIAO Jingfang^{1,2}, LIU Qing^{1,2}, ZHANG Junge^{1,2}, WANG Shuai^{1,2}, YAN Zexuan^{1,2}, JI Jiale^{1,2}, KONG Weikai^{1,2},
LIANG Mei^{1,2}, CAO Mianfu^{1,2}

1. Department of Pathology, Southwest Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China
 2. Key Laboratory of Tumor Immunopathology, Ministry of Education of China, Chongqing 400038, China
- Corresponding author: CAO Mianfu, Email: mianfu2008@tmmu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the effects and mechanism of oncostatin M (OSM)/oncostatin M receptor (OSMR) signaling on the invasive ability of glioblastoma (GBM) cells. **Methods** Public single-cell sequencing datasets were analyzed to clarify the cellular localization of OSM and OSMR in GBM, and verified by immunofluorescence double staining in clinical samples. Transwell invasion assays were performed to evaluate the effects of OSM treatment and OSMR knockdown on the invasive ability of LN229 cells. Transcriptome sequencing combined with

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202606001

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82103590)

通信作者: 曹棉富, 博士, 副主任医师, Email: mianfu2008@tmmu.edu.cn

bioinformatics analysis was used to screen differentially expressed genes and enrichment pathways. Western blot was applied to verify the activation of the PI3K/Akt pathway and the expression changes of proteins associated with proneural-mesenchymal transition (PMT). **Results** Single-cell sequencing and immunofluorescence results showed that OSM was mainly expressed in tumor-associated macrophages, while OSMR was predominantly expressed in GBM cells. OSM treatment significantly enhanced the invasive ability of GBM cells, whereas OSMR knockdown markedly inhibited cell invasion. Transcriptome sequencing and enrichment analysis revealed that differentially expressed genes were significantly enriched in the PI3K/Akt pathway, and Western blot confirmed that OSM/OSMR signaling activated the PI3K/Akt pathway. OSMR knockdown upregulated the expression of the proneural marker OLIG2 and downregulated the expression of the mesenchymal marker CD44, thereby suppressing PMT in GBM cells. **Conclusion** OSM/OSMR signaling promotes GBM cell invasion by activating the PI3K/Akt pathway and inducing PMT. This signaling axis is expected to become a potential therapeutic target for GBM.

【Keywords】 Glioblastoma; Oncostatin M; Oncostatin M receptor; Tumor-associated macrophages; Invasion; PI3K/Akt pathway; Proneural-mesenchymal transition

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是成人中枢神经系统最常见的恶性原发性脑肿瘤, 具有侵袭性强、复发率高、预后差等特点^[1]。目前临床标准治疗方案为肿瘤最大安全范围切除术联合替莫唑胺同步放化疗, 但即便接受规范综合治疗, 仍无法显著改善 GBM 患者生存结局, 5 年生存率不足 10%^[2]。GBM 肿瘤细胞呈弥漫浸润性生长, 与正常脑组织分界不清, 导致手术难以彻底切除, 是术后复发及治疗失败的主要原因。因此, 深入阐明 GBM 侵袭的调控机制, 具有重要临床意义。

肿瘤微环境是调控 GBM 发生发展的关键因素, 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 是其中浸润数量最多的免疫细胞^[3]。TAMs 可通过分泌多种细胞因子、趋化因子和生长因子, 参与调控肿瘤细胞增殖、侵袭、血管生成及免疫逃逸等过程^[4]。研究显示, TAMs 分泌的抑瘤素 M (oncostatin M, OSM) 在胃癌^[5]、宫颈癌^[6]、乳腺癌^[7]、肺癌^[8-9]等多种肿瘤中均可显著促进恶性进展。OSM 属于白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 家族细胞因子, 可通过与抑瘤素 M 受体 (OSMR) 结合激活下游信号通路, 参与细胞增殖、分化、迁移及炎症反应等多种生物学过程^[10]。然而, OSM/OSMR 信号对 GBM 细胞侵袭的调控作用及机制尚未明确。本研究通过单细胞测序数据分析、临床样本验证及细胞功能实验, 探讨 OSM/OSMR 信号对 GBM 细胞侵袭能力的影响, 并进一步揭示其下游调控机制, 以期为

GBM 靶向治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

主要试剂: OSM 细胞因子 (8475-OM) 购自 R&D Systems 公司; PI3K/Akt 通路抑制剂 LY294002 (440202)、GFAP (G3893) 一抗购自 Merck 公司; OSM (ab198830)、OSMR (ab210771) 和 CD163 (ab15676) 一抗购自 Abcam 公司; Akt (#2920)、CD44 (#3570)、GAPDH (#2118)、Olig2 (#65915)、p-Akt (#9271) 和 PI3K p110 α (#4249) 一抗购自 Cell Signaling Technology 公司; 荧光标记的山羊抗兔 IgG (A-11034、A-21429) 及山羊抗小鼠 IgG (A-11029、A-21424) 购自 Thermo Fisher 公司; 辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 (ZB-2301) 及山羊抗小鼠 IgG (ZB-2305) 购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 基质胶 (Matrigel) 购自 Corning 公司; OSMR 干扰慢病毒由上海生博生物医药科技有限公司设计并提供; DMEM 培养基和胎牛血清 (FBS) 购自 Hyclone 公司。

主要仪器: 激光共聚焦显微镜 (LSM, 蔡司, 德国)、正置光学显微镜 (DP72, 奥林巴斯, 日本)、冰冻切片机 (CM1950S, 徕卡, 德国)、凝胶成像分析系统 (ChemiDoc MP, 伯乐, 美国)、水套式 CO₂ 培养箱 (FORMA Series 3, 赛默飞, 美国)。

1.2 临床样本与细胞系

GBM 临床样本为人源胶质母细胞瘤组织样

本, 取自陆军军医大学第一附属医院生物样本库, 样本使用获陆军军医大学第一附属医院伦理委员会审批 [批号: (B) KY2022155]。GBM 细胞 LN229 购自美国菌种保藏中心, 培养于 37 °C、5% CO₂ 的恒温培养箱中, 使用含 10% FBS 的 DMEM 培养基, 当细胞密度达到约 80% 时, 进行传代或冻存处理。

1.3 OSM联合PI3K/Akt抑制剂处理实验

将传代至第3代的LN229细胞更换为不含FBS的DMEM培养基。对照组不添加任何试剂; OSM处理组加入OSM细胞因子, 终浓度为20 ng/mL; OSM联合PI3K/Akt抑制剂组同时加入20 ng/mL OSM细胞因子与10 μmol/L LY294002。培养24 h后, 收集细胞开展Transwell侵袭实验。

1.4 细胞转染

将LN229细胞以 1×10^6 个/孔的密度接种于6孔板中, 待细胞贴壁后, 分别加入OSMR干扰慢病毒或对照慢病毒进行转染, 转染24 h后收获细胞。

1.5 Transwell侵袭实验

向Transwell下室加入600 μL含10% FBS的DMEM完全培养基。将30 μL经DMEM稀释的基质胶均匀铺于Transwell上室底部, 于37 °C凝固30 min。取200 μL含 2×10^4 个GBM细胞的无血清DMEM培养基接种至上室, 置于37 °C、5% CO₂培养箱中培养24 h。培养结束后, 弃去培养基, 用PBS轻洗小室, 4%多聚甲醛固定20 min。结晶紫染色10 min, PBS漂洗。用湿棉签轻轻擦除上室内层未侵袭细胞, 将小室倒置于光学显微镜下观察并拍照。

1.6 免疫荧光染色

将GBM临床样本制备为4 μm厚冰冻切片, 采用冰丙酮固定20 min, PBS洗涤。随后于37 °C条件下进行封闭与通透处理30 min。加入一抗, 4 °C孵育过夜。PBS洗涤后, 加入荧光标记的二抗, 37 °C孵育30 min。DAPI于室温染色20 min, PBS洗涤。最后使用抗荧光淬灭封片剂封片, 于激光共聚焦显微镜下观察并采集图像。

1.7 Western blot

提取细胞总蛋白后, 使用BCA蛋白检测试剂盒测定蛋白浓度, 并进行归一化处理。取等量蛋白样品(30 μg/每泳道), 经12% SDS-PAGE凝胶电泳分离后, 转印至PVDF膜。随后, 用

5%脱脂牛奶室温封闭1 h, 加入一抗于4 °C孵育过夜。经PBS洗涤后, 加入辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温孵育1 h。再次使用PBS洗涤, 加入ECL发光液, 最后于凝胶成像系统中采集图像。

1.8 转录组测序

转录组测序由华大基因完成。主要流程包括: 提取样本总RNA并去除DNA污染; 用oligo(dT)磁珠富集mRNA, 将其片段化后反转录为双链cDNA; 对cDNA末端进行修复并加接头, 经PCR扩增后环化构建单链环状DNA文库。文库经质检合格后, 通过滚环复制形成DNA纳米球, 最后使用BGISEQ-500平台进行测序。

1.9 生物信息学分析

针对转录组测序数据, 采用DESeq2 R包进行差异表达分析。随后, 使用clusterProfiler R包对筛选出的差异表达基因进行富集分析; 同时, 使用基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)软件, 基于MSigDB基因集开展分析。

从TCGA和CGGA数据库获取GBM患者的转录组数据及临床信息, 用于基因表达分析及生存分析。此外, 从GEO数据库下载GBM单细胞测序数据集GSE84465与GSE151137, 采用Seurat R包开展数据分析。首先通过小提琴图可视化各数据集的基因数目、UMI总数及线粒体基因占比分布, 结合数据分布特征对两个数据集设置差异化筛选阈值: GSE84465: 基因数200~7 000、UMI总数 $\leq 1\,800\,000$ 、线粒体基因占比 $\leq 5\%$; GSE151137: 基因数200~7 000、UMI总数 $\leq 18\,000$ 、线粒体基因占比 $\leq 5\%$ 。筛选完成后, 使用Seurat整合算法校正不同数据集之间的批次效应。经质控过滤后, GSE84465共得到3 554个有效细胞, GSE151137共得到1 952个有效细胞, 基于上述质控合格细胞完成后续基因表达分析。

1.10 统计学分析

使用SPSS 19.0软件进行数据分析, GraphPad Prism 10.1软件绘图。所有体外细胞实验均设置至少3次独立生物学重复, 每项生物学重复内设3次技术重复, 所有数据采用均数和标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 2组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较则使用单因素方差分析。基因表达水平间的相关性通过Pearson相关系数进行评估。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线法确定OSMR表达的最佳截断值, 据此将

GBM 患者划分为 OSMR 高表达组与低表达组；采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，Log-rank 检验分析 OSMR 表达与患者总生存期的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OSM 在 TAMs 中表达

GBM 单细胞测序数据表明，OSM 主要表达于 TAMs (图 1-A)。为验证该结果，对 GBM 样本进行 OSM 与 TAMs 标志物 CD163 的免疫荧光双染，结果显示 OSM 信号与 CD163 阳性细胞共定位，进一步证实 OSM 在 TAMs 中表达 (图 1-B)。

2.2 OSMR 在 GBM 细胞中表达

GBM 单细胞测序数据表明，OSMR 主要表达于 GBM 肿瘤细胞 (图 2-A)。进一步通过 OSMR 与 GBM 细胞标志物 GFAP 的免疫荧光共定位验证，结果显示 OSMR 主要在 GBM 细胞中表达 (图 2-B)。基于 TCGA 及 CGGA 数据库的 GBM 分子亚型分析显示，在 TCGA 队列中，OSMR 在间充质型中表达最高，前神经元型中表达最低，经典型表达水平介于两者之间；而在 CGGA 队列中，OSMR 在经典型中表达最低，间充质型与前神经元型间表达水平差异无统计学意义 (图 2-C)。生存分析结果表明，OSMR 高表达组患者总生存率显著低于 OSMR 低表达组 (图 2-D)。

2.3 OSM/OSMR 信号促进 GBM 细胞侵袭

Transwell 侵袭实验结果显示，OSM 组细胞侵

袭能力显著高于对照组 (图 3-A)。为进一步探究 OSMR 在其中的作用，采用靶向 OSMR 的干扰慢病毒转染 GBM 细胞以敲低其表达，结果表明，与对照组相比，shOSMR 组细胞侵袭能力显著降低 (图 3-B)。

2.4 OSM/OSMR 信号可激活 PI3K/Akt 通路

为探讨 OSM/OSMR 信号促进 GBM 细胞侵袭的潜在机制，对 OSM 处理后的 shOSMR 组与对照组细胞进行了转录组测序。差异表达分析显示，敲低 OSMR 后共有 957 个基因上调、1 324 个基因下调 (图 4-A)。KEGG 通路富集分析显示，差异基因在 PI3K/Akt 通路中显著富集 (图 4-B)。GSEA 分析进一步提示 PI3K/Akt 通路在敲低组中富集程度降低，而在对照组中显著富集 (NES=1.50, $P < 0.001$) (图 4-C)。Western blot 结果显示，与对照组相比，敲低组 PI3K 及 p-Akt 水平均显著降低 (图 4-D)。抑制剂干预实验显示，应用 PI3K/Akt 通路抑制剂 LY294002 可逆转 OSM 对 GBM 细胞的促侵袭效应 (图 4-E)。上述结果表明，OSM/OSMR 信号可通过激活 PI3K/Akt 通路促进 GBM 细胞侵袭。

2.5 OSM/OSMR 信号可诱导前神经元-间充质转化

为探讨 OSM/OSMR 信号是否可通过诱导前神经元-间充质转化 (proneural-mesenchymal transition, PMT) 促进侵袭，基于上述转录组数据分析了前神经元型与间充质型基因的表达变化。

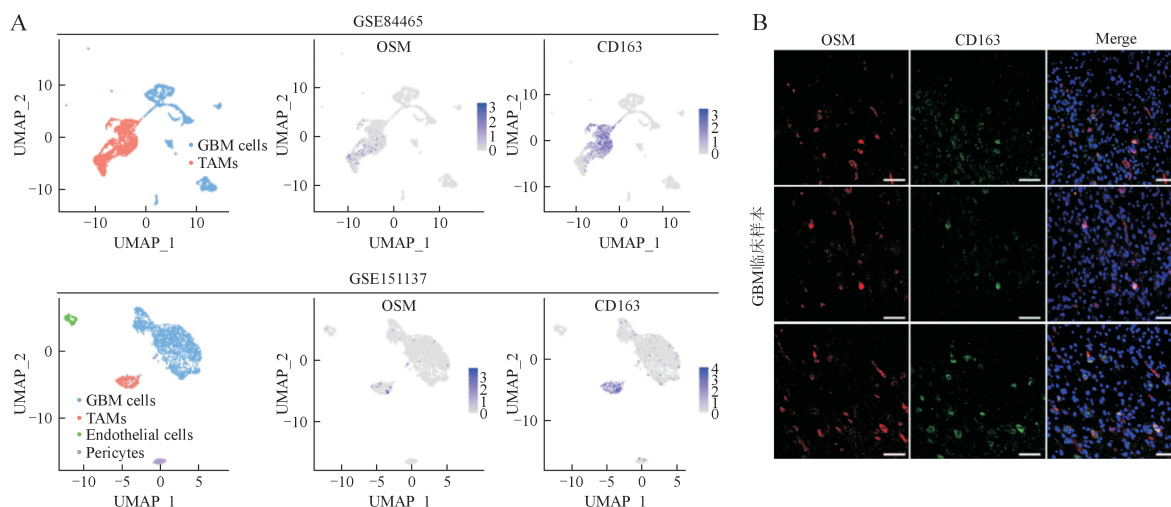


图 1 OSM 在 GBM 肿瘤相关巨噬细胞中的表达情况

Figure 1. Expression of OSM in tumor-associated macrophages in GBM

注：A.GBM 单细胞测序数据集 (GSE84465、GSE151137) 中细胞类型分布及 OSM 与 TAMs 标志物 CD163 的表达分布；B.GBM 临床样本中 OSM 与 CD163 的免疫荧光共定位染色结果；标尺：50 μm 。

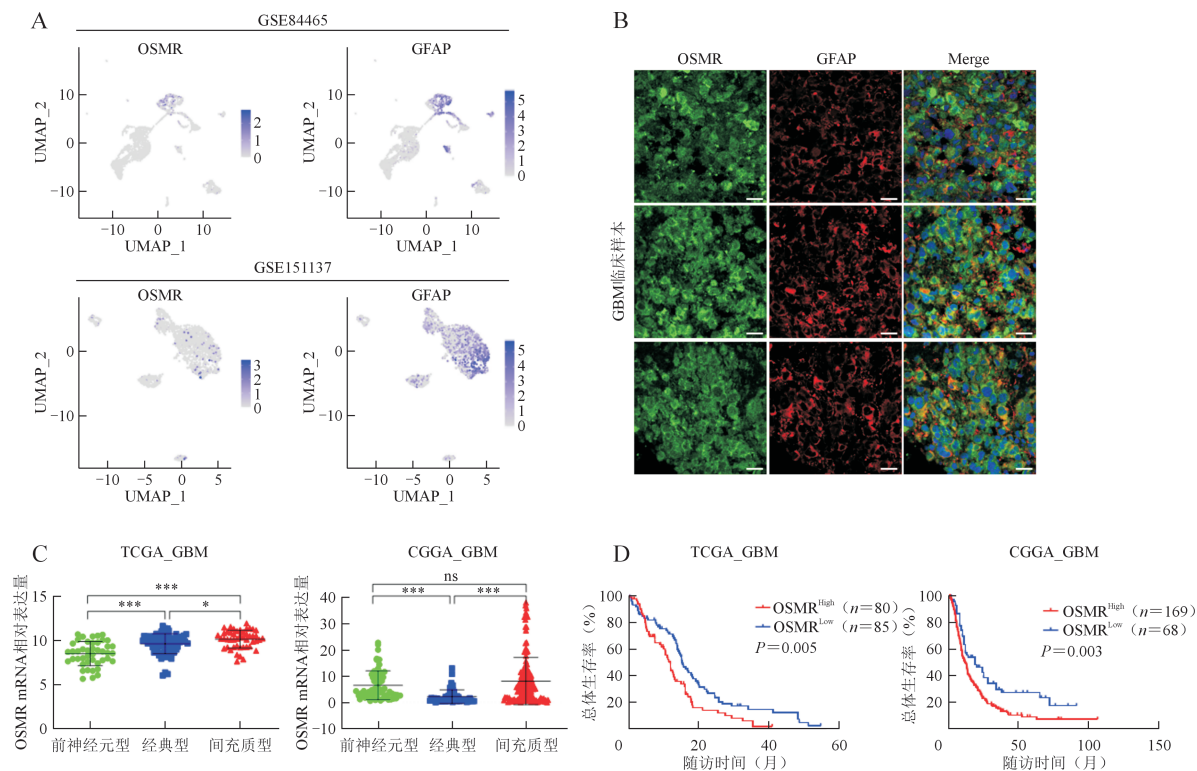


图2 OSMR在GBM细胞中的表达情况

Figure 2. Expression of OSMR in GBM cells

注: A.GBM 单细胞测序数据集 (GSE84465、GSE151137) 中 OSMR 与 GBM 细胞标志物 GFAP 的表达分布; B.GBM 临床样本中 OSMR 与 GFAP 的免疫荧光共定位染色结果, 标尺: 20 μm ; C.OSMR 在不同 GBM 亚型中的表达情况; D.Kaplan-Meier 生存曲线结合 Log-rank 检验分析 OSMR 表达与 GBM 患者预后的关系; ns.无统计学意义, * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ 。

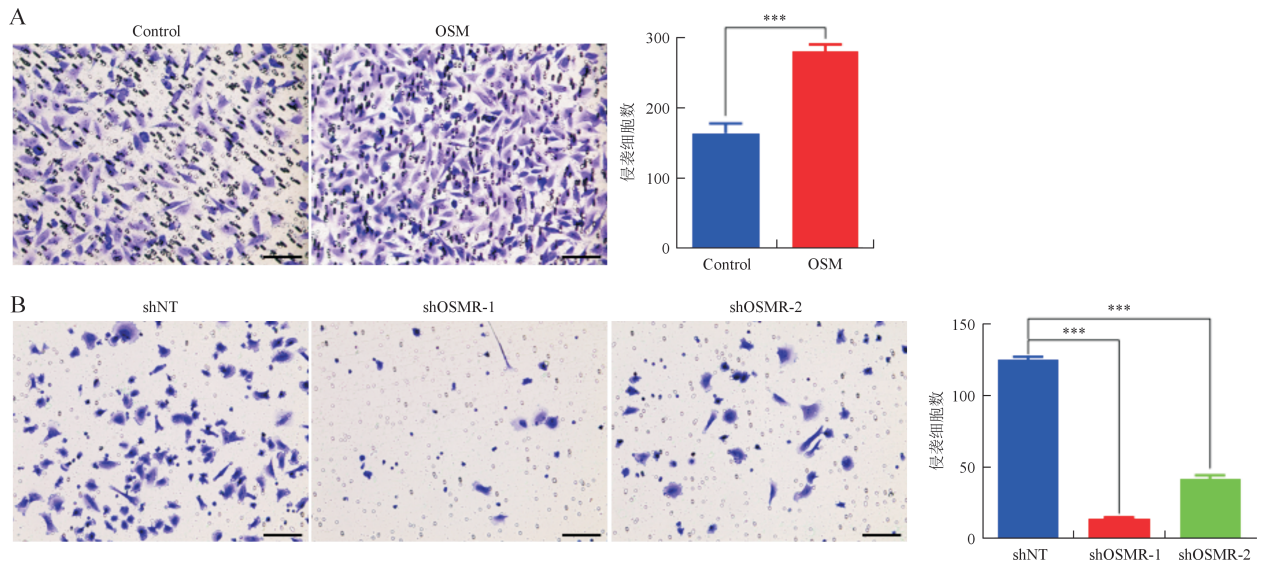


图3 OSM处理与敲低OSMR对GBM细胞侵袭能力的影响

Figure 3. Effects of OSM treatment and OSMR knockdown on GBM cell invasion

注: A.OSM 处理组与对照组 LN229 细胞 Transwell 侵袭实验代表性图像及定量分析; B.OSMR 敲低组与对照组 LN229 细胞 Transwell 侵袭实验代表性图像及定量分析; *** $P < 0.001$; 标尺: 100 μm 。

结果显示, 敲低 OSMR 可上调多个前神经元型基因表达并下调多个间充质型基因表达 (图 5-A 和 5-B)。TCGA 数据库分析显示, OSMR 表达与前神经元型标志物 OLIG2 呈负相关, 与间充质型标志

物 CD44 呈正相关 (图 5-C 和 5-D)。Western blot 验证显示, 敲低 OSMR 可上调 OLIG2 并下调 CD44 表达水平 (图 5-E)。上述结果表明, OSM/OSMR 信号可诱导 PMT, 进而促进 GBM 细胞侵袭。

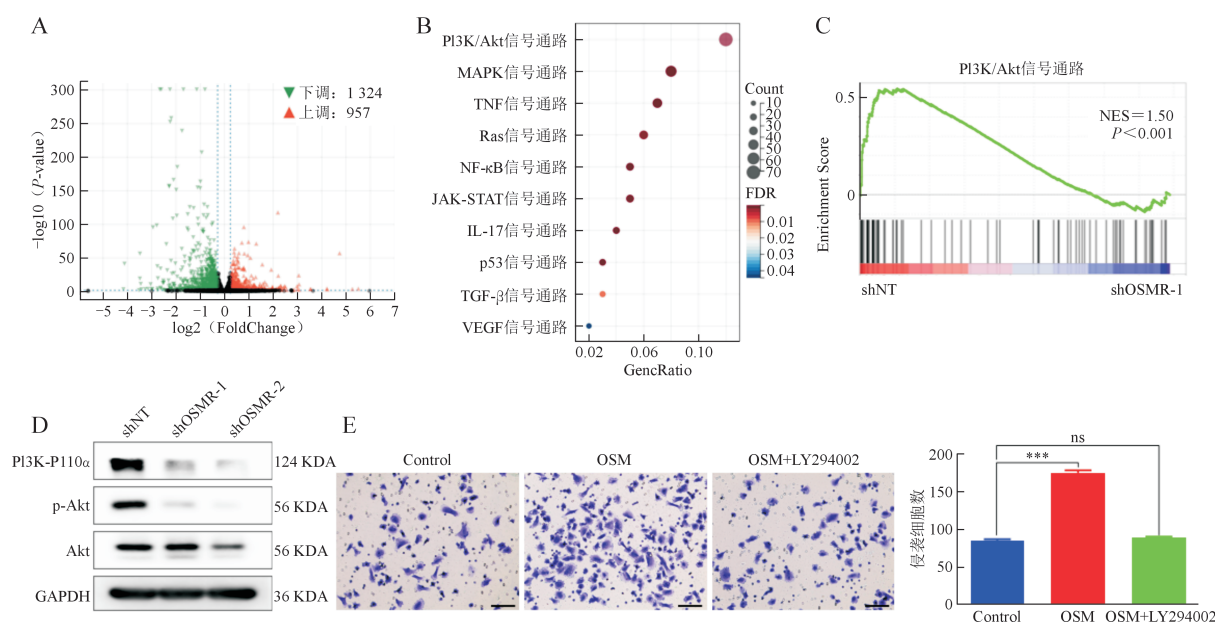


图4 敲低 OSMR 对 PI3K/Akt 信号通路的影响

Figure 4. Effects of OSMR knockdown on the PI3K/Akt signaling pathway

注: A. LN229 细胞 shOSMR 组与对照组转录组测序差异基因分布火山图; B. KEGG 通路富集分析差异基因结果气泡图; C. 基因集富集分析 (GSEA) 显示 PI3K/Akt 通路在 OSMR 敲低组与对照组中的富集情况; D. Western blot 检测敲低 OSMR 后 LN229 细胞中 PI3K-p110 α 、p-Akt 及 Akt 的蛋白表达水平; E. 对照组、OSM 组、OSM 联合 LY294002 组 LN229 细胞 Transwell 侵袭实验代表性图像及定量分析; 标尺: 100 μ m, ns. 无统计学意义, *** $P < 0.001$ 。

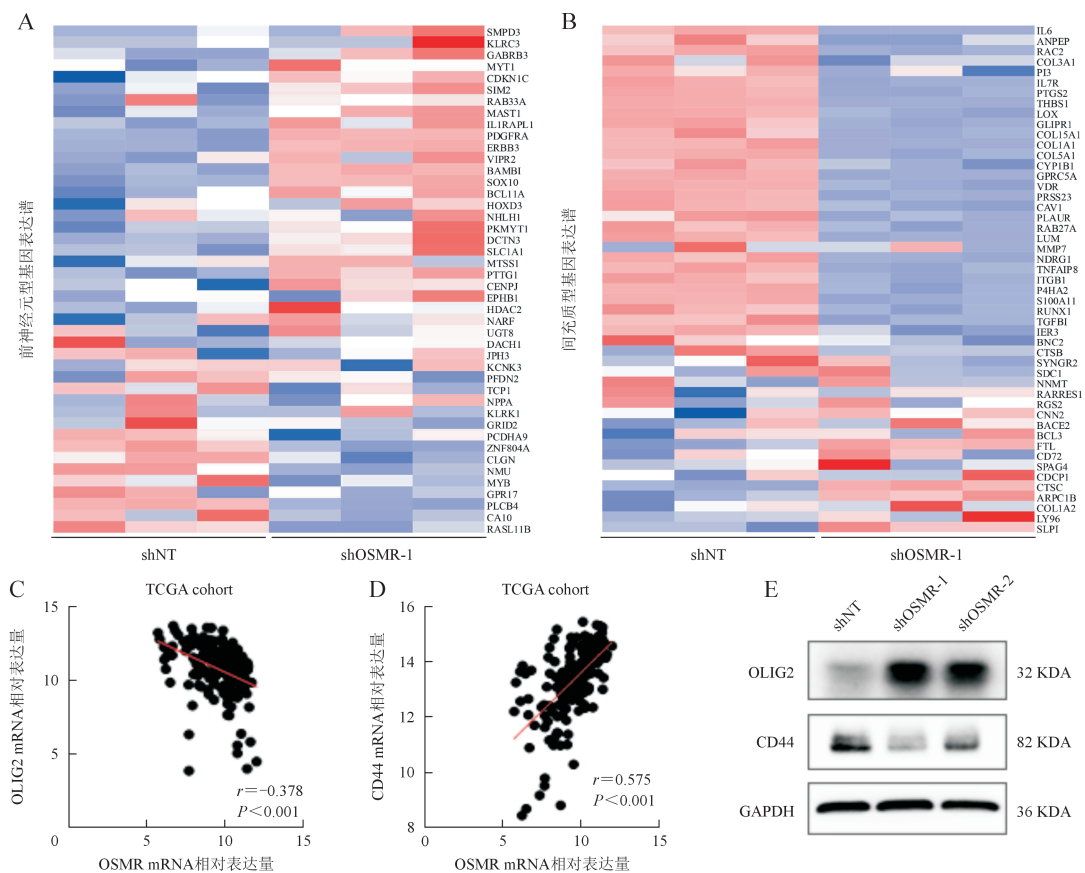


图5 敲低 OSMR 对 GBM 前神经元-间充质转化的影响

Figure 5. Effects of OSMR knockdown on proneural-mesenchymal transition in GBM cells

注: A、B. 热图展示 LN229 细胞 OSMR 敲低组与对照组中前神经元型基因 (A) 和间充质型基因 (B) 的转录组表达谱; C. TCGA GBM 数据集中 OSMR 与 OLIG2 表达的相关性分析; D. TCGA GBM 数据集中 OSMR 与 CD44 表达的相关性分析; E. Western blot 检测敲低 OSMR 后 LN229 细胞中 OLIG2 与 CD44 蛋白表达水平。

3 讨论

GBM作为成人中枢神经系统最常见且致死率最高的恶性肿瘤，其难治性根源在于肿瘤细胞极强的侵袭能力^[1-2]。近年来，肿瘤微环境中免疫细胞与肿瘤细胞的相互作用成为研究热点。TAMs作为微环境中浸润数量最多的免疫细胞群体，可通过分泌多种细胞因子、趋化因子和生长因子，促进肿瘤增殖、侵袭、血管生成及免疫逃逸等恶性生物学行为^[3]。IL-6家族细胞因子是介导TAMs与肿瘤细胞交互调控的重要分子，主要包括IL-6、IL-11、IL-27、IL-31、OSM、LIF及CNTF等^[11]。其中，OSM因在多种实体瘤中发挥显著促癌作用而备受关注^[10]。OSM最初因可抑制黑色素瘤细胞生长而被命名为抑瘤素，但后续研究证实，OSM与其受体OSMR构成的信号轴在多数肿瘤中发挥促癌功能^[12]。已有研究表明，OSM/OSMR可促进胃癌细胞增殖、宫颈癌血管生成，维持乳腺癌干细胞特性，并参与肺癌耐药与转移进程^[5-9]。在GBM中，现有研究提示OSM能维持GBM干细胞的自我更新能力，介导肿瘤细胞抵抗放射治疗^[13-14]。本研究进一步将OSM的作用扩展至对GBM侵袭的调控，完善其在GBM恶性进展中的功能图谱。

PI3K/Akt通路是调控细胞增殖和迁移的核心信号通路，与肿瘤的恶性行为及不良预后密切相关。在前列腺癌中，PI3K/Akt通路可介导OSM诱导的良性前列腺上皮恶性转化^[15]；在胰腺癌中，OSM能活化癌相关成纤维细胞，并进一步激活肿瘤细胞PI3K/Akt等通路，促进肿瘤增殖与转移^[16]。在GBM中，PI3K/Akt通路同样存在异常激活并驱动恶性进展^[17-19]，但尚无直接证据阐明其是否介导OSM/OSMR的促侵袭效应。本研究通过转录组测序和蛋白验证表明，在GBM中，PI3K/Akt通路是OSM/OSMR下游的关键效应通路。值得注意的是，OSM/OSMR可激活JAK/STAT、MAPK、PI3K/Akt等多条通路^[20]，且上述通路均被证实参与GBM侵袭过程^[21]。本研究基于转录组通路富集分析结果，重点聚焦PI3K/Akt通路开展探究，但并未否定JAK/STAT、MAPK通路的作用。后续可通过通路特异性抑制剂、基因沉默等技术，进一步解析多条通路的交叉调控，完善OSM/OSMR在GBM中的调控网络。

本研究另一个重要发现是OSM/OSMR信号能够诱导GBM细胞发生PMT。根据早期分子分型，GBM可分为前神经元型、神经元型、经典型及间充质型4种亚型^[22]。Wang等^[23]后续研究发现，神经元型并非GBM相关亚型，而是肿瘤边缘正常脑组织污染所致，并将GBM重新分为前神经元型、经典型和间充质型3种亚型。前神经元型高表达*OLIG2*、*SOX2*、*PDGFRA*等基因，经典型高表达*EGFR*、*SOX9*、*CDH4*等基因，间充质型高表达*CD44*、*YKL40*、*MMP7*等基因^[23-24]。前神经元型向间充质型转化是GBM获得高侵袭能力的关键表型转换事件，间充质型GBM通常具有更强的浸润能力和更差的临床结局^[11]。本研究通过转录组分析、公共数据库验证及分子实验证实，OSM/OSMR信号能够诱导GBM细胞发生PMT，使其向侵袭能力更强的表型方向演进。

本研究存在一定局限性。首先，本研究主要基于GBM细胞系开展，未来还需在GBM原代细胞和人源化小鼠模型中验证本研究结果的普适性。其次，本研究初步明确了PI3K/Akt为OSM/OSMR的关键下游通路，但该通路如何通过调控下游效应分子影响细胞骨架重排、基质降解等侵袭相关过程，仍需进一步探索。

综上，本研究揭示OSM/OSMR信号可通过激活PI3K/Akt通路并诱导PMT，进而促进GBM侵袭。研究结果从肿瘤微环境与肿瘤细胞表型可塑性的角度，丰富了GBM侵袭调控的理论认知，为靶向OSM/OSMR及其下游PI3K/Akt通路的潜在治疗策略提供了实验依据。

伦理声明：本研究获陆军军医大学第一附属医院伦理委员会审批[批号：(B) KY2022155]

作者贡献：研究设计与数据分析：曹棉富、肖靖芳；临床样本收集：梁媚；实验操作：肖靖芳、刘庆、张军鸽、王帅、颜泽萱、吉佳乐、孔维凯；论文撰写与经费支持：曹棉富

数据获取：本研究中使用和（或）分析的数据可联系通信作者获取

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

- 1 Price M, Ballard CAP, Benedetti JR, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2018–2022[J]. *Neuro Oncol*, 2025, 27(Supplement_4): iv1–iv66.
- 2 WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours: central nervous system tumours. 5th Edition[M]. International

- Agency for Research on Cancer: Lyon (France), 2021: 39–55.
- 3 Li J, Ross JL, Hambardzumyan D, et al. Immunopathology of glioblastoma[J]. *Annu Rev Pathol*, 2026, 21(1): 135–162.
 - 4 Zhao W, Zhang Z, Xie M, et al. Exploring tumor-associated macrophages in glioblastoma: from diversity to therapy[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2025, 9(1): 126.
 - 5 Yu Z, Li Z, Wang C, et al. Oncostatin M receptor, positively regulated by SP1, promotes gastric cancer growth and metastasis upon treatment with oncostatin M[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(5): 955–966.
 - 6 Kucia-Tran JA, Tulkki V, Scarpini CG, et al. Anti-oncostatin M antibody inhibits the pro-malignant effects of oncostatin M receptor overexpression in squamous cell carcinoma[J]. *J Pathol*, 2018, 244(3): 283–295.
 - 7 West NR, Murray JI, Watson PH. Oncostatin-M promotes phenotypic changes associated with mesenchymal and stem cell-like differentiation in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2014, 33(12): 1485–1494.
 - 8 Shien K, Papadimitrakopoulou VA, Ruder D, et al. JAK1/STAT3 activation through a proinflammatory cytokine pathway leads to resistance to molecularly targeted therapy in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(10): 2234–2245.
 - 9 Wang D, Wang S, Jin M, et al. Hypoxic exosomal circPLEKHM1-mediated crosstalk between tumor cells and macrophages drives lung cancer metastasis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(22): e2309857.
 - 10 Tang C, Li J, Chen Y, et al. Differential therapeutic implications of the OSM-OSMR signaling pathway in cancer and inflammatory diseases[J]. *Int J Biol Macromol*, 2026, 337(Pt 1): 149420.
 - 11 Soler MF, Abaurrea A, Azcoaga P, et al. New perspectives in cancer immunotherapy: targeting IL-6 cytokine family[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(11): e007530.
 - 12 Zarling JM, Shoyab M, Marquardt H, et al. Oncostatin M: a growth regulator produced by differentiated histiocytic lymphoma cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986, 83(24): 9739–9743.
 - 13 Sharanek A, Burban A, Laaper M, et al. OSMR controls glioma stem cell respiration and confers resistance of glioblastoma to ionizing radiation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4116.
 - 14 Matsumoto Y, Ichikawa T, Kurozumi K, et al. Annexin A2-STAT3-Oncostatin M receptor axis drives phenotypic and mesenchymal changes in glioblastoma[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 42.
 - 15 Smith DA, Kiba A, Zong Y, et al. Interleukin-6 and oncostatin-M synergize with the PI3K/AKT pathway to promote aggressive prostate malignancy in mouse and human tissues[J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(10): 1159–1165.
 - 16 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.
 - 17 Pouyan A, Ghorbanlo M, Eslami M, et al. Glioblastoma multiforme: insights into pathogenesis, key signaling pathways, and therapeutic strategies[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 58.
 - 18 Singh S, Dey D, Barik D, et al. Glioblastoma at the crossroads: current understanding and future therapeutic horizons[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 213.
 - 19 Singh G, Rohit, Kumar P, et al. Targeting EGFR and PI3K/mTOR pathways in glioblastoma: innovative therapeutic approaches[J]. *Med Oncol*, 2025, 42(4): 97.
 - 20 West NR, Owens BMJ, Hegazy AN. The oncostatin M-stromal cell axis in health and disease[J]. *Scand J Immunol*, 2018, 88(3): e12694.
 - 21 De Fazio E, Pittarello M, Gans A, et al. Intrinsic and microenvironmental drivers of glioblastoma invasion[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2563.
 - 22 Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(1): 98–110.
 - 23 Wang Q, Hu B, Hu X, et al. Tumor evolution of glioma-intrinsic gene expression subtypes associates with immunological changes in the microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(1): 42–56. e6.
 - 24 Behnan J, Finocchiaro G, Hanna G. The landscape of the mesenchymal signature in brain tumours[J]. *Brain*, 2019, 142(4): 847–866.

收稿日期: 2026 年 06 月 01 日 修回日期: 2026 年 07 月 14 日
本文编辑: 杨室淞 曹 越

引用本文: 肖靖芳, 刘庆, 张军鸽, 等. OSM/OSMR 信号促进胶质母细胞瘤细胞侵袭的作用与机制研究[J]. 医学新知, 2026, 36(7): 763–770. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202606001.
Xiao JF, Liu Q, Zhang JG, et al. The effects and mechanism of OSM/OSMR signaling in promoting glioblastoma cell invasion[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(7): 763–770. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202606001.