



糖蛋白非转移性黑素瘤蛋白B在肺部疾病中的研究进展

陈玉凤, 沈慧怡, 秦晴, 王前玉

引用本文:

陈玉凤, 沈慧怡, 秦晴, 等. 糖蛋白非转移性黑素瘤蛋白B在肺部疾病中的研究进展[J]. 中国临床医学, 2025, 32(4): 692-702.

CHEN Y F, SHEN H Y, QIN Q, et al. Research progress of glycoprotein non-metastatic melanoma protein B in lung diseases[J]. Chin J Clin Med, 2025, 32(4): 692-702.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250236>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

精氨酸甲基转移酶与肿瘤关系的研究进展

Research progress of the relationship between arginine methyltransferase and tumor

中国临床医学. 2021, 28(2): 310-315 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20200272>

补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白在冠心病中的研究进展

Research progress of complement C1q/tumor necrosis factor-related proteins for coronary heart disease

中国临床医学. 2022, 29(1): 105-110 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20211403>

钇-90微球选择性内放射治疗转移性肝癌的应用进展

Application progress of Yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy on metastatic liver cancer

中国临床医学. 2025, 32(1): 15-23 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241533>

NLRP3炎症小体作为肾脏疾病潜在治疗靶标的研究进展

Research progress of NLRP3 inflammasome as a potential therapeutic target for kidney disease

中国临床医学. 2022, 29(4): 685-695 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20210133>

环指蛋白157通过下调小凹蛋白-1表达参与ERK通路激活促进黑素瘤细胞增殖

RNF157 participates in the ERK pathway activation to promote melanoma cells proliferation by down-regulating the expression of caveolin-1

中国临床医学. 2023, 30(2): 257-264 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20230530>

β B2晶体蛋白晶体外功能研究进展

Research progress of extracrystalline functions of B2-crystallin

中国临床医学. 2022, 29(6): 1030-1033 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20211260>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250236

CSTR: 32417.14.j.issn.1008-6358.2025.20250236

· 综 述 ·

糖蛋白非转移性黑素瘤蛋白 B 在肺部疾病中的研究进展

陈玉凤¹, 沈慧怡², 秦 晴², 王前玉^{1*}

1. 南京医科大学附属宿迁第一人民医院病理科, 宿迁 223800

2. 复旦大学附属中山医院营养科, 上海 200032

〔摘要〕 糖蛋白非转移性黑素瘤蛋白 B (glycoprotein non-metastatic melanoma protein B, GPNMB) 是一种跨膜糖蛋白, 在多种生理和病理过程中发挥重要作用。近年来, GPNMB 在肺部疾病中的作用逐渐受到关注。研究发现 GPNMB 在肺部疾病中表达异常, 参与调控炎症反应、纤维化和肿瘤发生发展等病理过程。本文对 GPNMB 在慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化、肺癌等常见肺部疾病中的研究进展进行综述, 并探讨其作为潜在治疗靶点的可能性, 为未来肺部疾病的诊断和治疗提供新的思路。

〔关键词〕 糖蛋白非转移性黑素瘤蛋白 B; 肺部疾病; 治疗靶点

〔中图分类号〕 R 730 **〔文献标志码〕** A

Research progress of glycoprotein non-metastatic melanoma protein B in lung diseases

CHEN Yufeng¹, SHEN Huiyi², QIN Qing², WANG Qianyu^{1*}

1. Department of Pathology, The Affiliated Suqian First People's Hospital of Nanjing Medical University, Suqian 223800, Jiangsu, China

2. Department of Nutrition, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

〔Abstract〕 Glycoprotein non-metastatic melanoma protein B (GPNMB) is a transmembrane glycoprotein that plays an important role in various physiological and pathological processes. In recent years, its role in lung diseases has gradually attracted attention. Studies have found that GPNMB is abnormally expressed in lung diseases and is involved in regulating pathological processes such as inflammatory responses, fibrosis, and tumorigenesis. This article systematically reviews the research progress of GPNMB in common lung diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary fibrosis, and lung cancer, and explores its potential as a therapeutic target, providing new insights for the diagnosis and treatment of lung diseases in the future.

〔Key Words〕 glycoprotein non-metastatic melanoma protein B; lung disease; therapeutic target

糖蛋白非转移性黑素瘤蛋白 B (glycoprotein non-metastatic melanoma protein B, GPNMB) 是一种跨膜糖蛋白, 最初在低转移性的人类黑素瘤细胞中被发现^[1]。近年来, 研究^[2]发现 GPNMB 在多种组织和细胞中广泛表达, 参与调节细胞生长、分化、迁移、黏附、凋亡和免疫调节等多种生理过程, 并参与组织损伤修复、炎症反应、氧化应激、代谢障碍等多种病理过程^[3-5]。GPNMB 在多种肿瘤中高表达, 越来越多的证据支持 GPNMB 在恶性肿瘤中发挥免疫抑制作用, 促进肿瘤的生长和转移, 与患者预后差、复发率高和

总生存期短相关^[6]。多样的生物学功能使 GPNMB 成为多种疾病的研究焦点。在肺部疾病中, GPNMB 的表达异常与多种病理过程密切相关, 包括炎症反应、纤维化形成和肿瘤发生等, 逐渐成为慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH)、肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF)、肺癌等疾病的研究热点。本文旨在综述 GPNMB 在肺部疾病中的研究进展, 探讨其作为诊断和预后潜在生物标志物及治疗靶点的可能性。

〔收稿日期〕 2025-03-03

〔接受日期〕 2025-06-25

〔基金项目〕 宿迁市科技计划资助项目 (K202404)。Supported by Suqian Science and Technology Program (K202404)。

〔作者简介〕 陈玉凤, 硕士, 住院医师。E-mail: chen-yufeng2378@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 0527-80525213, E-mail: 13852423022@139.com

1 GPNMB 的命名及结构特点

GPNMB 于 1995 年被发现,最初被称为糖蛋白非转移基因 B (NMB) 蛋白,是一种在低转移潜能的黑素瘤细胞系中高表达的蛋白质^[1]。GPNMB 因参与骨合成代谢而被称为骨活素 (osteostatin, OA)^[7],还被命名为树突状细胞-肝素整合素配体 (dendritic cell-heparin integrin ligand, DC-HIL)^[8],以及造血生长因子诱导的神经激肽 1 型 (hematopoietic growth factor inducible neurokinin-1 type, HGFIN)^[9]。GPNMB 基因位于人类染色体 7p15.1,编码 I 型跨膜糖蛋白,该蛋白由于可变剪切具有两种同工型 (分别包含 572 个氨基酸和 560 个氨基酸)^[7]。GPNMB 由 3 个部分构成: 1 个长的细胞外结构域 (ectodomain, ECD)、1 个跨膜区域和 1 个短的细胞质结构域。其中,细胞外结构域包含 N 末端信号肽 (signal peptide, SIG)、结合整合素的 RGD 基序、多囊肾病 (polycystic kidney disease, PKD) 结构域以及由 Kringle 样结构域分隔的 GAP1 和 GAP2 结构域,还具有 12 个糖基化位点^[2,7]。RGD 基序可与整合素结合,对于 GPNMB 介导的细胞黏附、迁移和增殖至关重要^[7,10]。PKD 结构域是一种免疫球蛋白样折叠结构,在介导蛋白质间相互作用、细胞黏附及肿瘤侵袭中发挥作用^[11]。此外,GPNMB 通过 PKD 与活化 T 细胞上的 Syndecan-4 相互作用,可抑制 T 细胞的激活和增殖^[12]。GPNMB 也以可溶性形式存在,通过解整合素金属蛋白酶 10 (a disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10) 裂解其细胞外结构域,释放可溶片段 (sGPNMB)^[13]。

2 GPNMB 的生物学功能

2.1 GPNMB 的生理功能 GPNMB 在多种组织中表达,在脂肪组织和皮肤中表达最高^[14];GPNMB 也在多种细胞中表达,如破骨细胞、成骨细胞、黑素细胞、免疫细胞等。GPNMB 在不同细胞类型中具有不同功能,参与多种生理过程。

GPNMB 参与骨发育,刺激骨祖细胞分化为成骨细胞,具有增强成骨细胞^[15]、抑制破骨细胞

的功能^[16]。GPNMB 在皮肤中高表达,主要在黑素细胞中表达,促进黑素小体形成^[17],还可介导黑素细胞和角质形成细胞黏附^[18]。GPNMB 与先天免疫和适应性免疫有关,在单核细胞、树突状细胞和粒细胞等多种免疫细胞中表达。GPNMB 过表达促进巨噬细胞分泌抗炎因子,抑制 M1 巨噬细胞分泌促炎因子^[19],抑制 T 细胞活化^[20]。GPNMB 刺激白色脂肪组织中的脂肪生成,加剧过度饮食引起的肥胖和胰岛素抵抗,与体质指数密切相关,是肥胖的重要危险因素之一^[21]。

2.2 GPNMB 参与多种病理过程 GPNMB 参与炎症反应和组织损伤修复,如:将巨噬细胞和间充质干细胞招募到皮肤损伤部位,参与伤口修复^[22];与孤儿受体 GPR39 结合,促进心肌梗死后心脏修复,改善心肌梗死后的心功能^[23];在脊髓损伤后通过促进自噬、减轻炎症反应、降低氧化应激水平,来抑制细胞凋亡,促进神经再生和突触重建^[24]。在神经系统退行性疾病患者中,GPNMB 表达升高,主要在巨噬细胞和小胶质细胞中高表达,与调节神经炎症反应有关,具有潜在的神经保护作用^[25]。例如,在帕金森病患者中,GPNMB 可能通过以 CD44 依赖的方式减少星形胶质细胞介导的神经炎症来发挥神经保护作用^[26]。但是,也有研究^[27]发现,帕金森病患者血浆中 GPNMB 升高与疾病严重程度相关,增加 GPNMB 表达可能会通过影响突触,特别是与 α -突触核蛋白的相互作用增加帕金森病风险。另外,GPNMB 还参与多种自身免疫性疾病,如狼疮性肾炎^[28]、系统性硬化症^[29]等,并与代谢综合征^[30]、动脉粥样硬化^[31]等密切相关。

GPNMB 在肿瘤中的作用较复杂。GPNMB 对某些类型的癌症患者可能有保护作用。Tuo 等^[32]发现 GPNMB 在子宫内膜癌中表达下调,并通过泛癌分析及功能实验确定了 GPNMB 抗子宫内膜癌的作用。Liguori 等^[33]则认为,GPNMB 可促进肿瘤生长、发展和转移。肿瘤相关巨噬细胞分泌 sGPNMB,后者与肿瘤细胞表面的 CD44 受体结合,从而诱导白细胞介素 (interleukin, IL)-33 的表达,促使癌症干细胞在体内生长,加剧肿瘤发展及转移。此外,GPNMB 还可增强肿瘤迁移和

侵袭^[34]、血管生成^[35]、免疫抑制^[36-37]以及对免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 的耐药性^[38]等。GPNMB 在多种类型肿瘤中高表达, 并与不良预后相关, 包括黑素瘤^[39]、三阴性乳腺癌^[40]、肺癌^[41]、胶质母细胞瘤^[42]、肝细胞癌^[6,43]、结直肠癌^[44]、肾癌^[45]等, 有望成为潜在的治疗靶标。

3 GPNMB 在不同肺部疾病中的作用

3.1 病毒感染后肺病 (post-viral lung disease, PVLD) 在感染呼吸道病毒后, 肺组织会出现上皮屏障重塑和功能障碍。GPNMB 可驱动基底上皮干细胞的重编程和免疫激活, 促进 PVLD^[46]。Wu 等^[46]构建了小鼠 PVLD 模型, 分析小鼠感染仙台病毒 (native Sendai virus, SeV) 后肺内免疫细胞及上皮细胞的变化。结果表明, 病毒感染早期, Wfdc21 依赖性单核细胞来源的树突状细胞 (monocyte-derived dendritic cell, moDC) 成为基底上皮干细胞重编程的免疫生态位。差异基因分析发现病毒感染早期 (12 d), moDC 中 GPNMB 的表达显著增加, 表明 GPNMB 是 PVLD 中 moDC 生态位功能所必需的。GPNMB 在疾病后期主要表达于 M2 型肺泡巨噬细胞, 也有助于基底上皮干细胞的重编程。在 SeV 感染后 5、8、12 d 给予抗 GPNMB 抗体治疗, SeV 感染后 49 d, 基底上皮干细胞生长减弱, GPNMB⁺CD11c⁺moDC-巨噬细胞和 GPNMB⁺F4/80⁺巨噬细胞浸润、警报素信号、免疫激活、2 型炎症、黏液细胞分化水平降低, 表明 GPNMB 抗体可长期缓解基底上皮干细胞重编程和随后的 PVLD; CD44 抗体有相同的治疗效果。该研究进一步发现, GPNMB 通过与基底上皮干细胞表面的 CD44 受体相互作用来调控基底上皮干细胞重编程和干预 PVLD。因此, GPNMB 可能成为 PVLD 和相关疾病精准治疗的潜在靶点。

3.2 COPD 研究^[47]显示, COPD 的发病率、死亡率均位居前列, 主要由吸入有毒颗粒特别是烟草烟雾和污染物引起。GPNMB 在 COPD 患者中表达上调, 但具体机制尚不明确^[48-49]。Zhang 等^[48]发现 GPNMB 在 COPD 患者中表达显著升高

(logFC=0.83, $P=0.0018$)。GPNMB 在多种 COPD 通路中富集, 并作为基因枢纽形成 MMP9 和 MYC 在内的多种 COPD 相关信号通路, 促进 COPD 的发展。Liu 等^[49]对 COPD 大鼠模型使用不同强度电针灸持续治疗 2 周, 通过转录组分析和加权基因共表达网络分析, 最终鉴定出 8 个候选基因, 其中 GPNMB、AQP9、TREM1 和 MRC1 在大鼠中上调, 而在电针灸治疗后下调。这 4 个基因有望成为 COPD 治疗的标志物, 但具体作用机制还需要进一步研究。

3.3 PAH GPNMB 与 PAH 患者的免疫激活、组织重塑、组织纤维化过程密切相关, 有望成为 PAH 个性化诊断和治疗的潜在靶点。Jiang 等^[50]对美国国立生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) 基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 中单细胞 RNA 测序数据集 GSE169471、GSE210248、GSE228643 和 GSE244781 进行了整合分析, 并分析了健康对照组和 PAH 患者的肺组织样本。结果发现, GPNMB 在 PAH 组髓细胞的不同亚群中表达均增加。拟时序分析显示, GPNMB 在 PAH 患者特定的髓细胞亚群 (APOE⁺ Macro) 中表达量逐渐增加, 反映了 GPNMB 在 PAH 免疫激活和组织重塑中的重要作用。亚群分析显示, GPNMB 在合成型平滑肌细胞和肌成纤维细胞样平滑肌细胞中高表达, 表明 GPNMB 可能通过细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重塑和机械信号感知来驱动 PAH 患者的血管重塑和纤维化过程。这为 PAH 的病理发展提供了新的解释, 但关于 GPNMB 或 GPNMB⁺巨噬细胞对 PAH 进展的作用需要进行更多的研究。

3.4 高氧诱导的急性肺损伤 (hyperoxia-induced acute lung injury, HALI) 作为呼吸衰竭患者辅助通气的并发症, HALI 可导致急性炎症性肺损伤和慢性肺部疾病。Wang 等^[51]发现, 敲低 GPNMB 在 HALI 中起到保护作用, 表明 GPNMB 可能成为新的诊断和治疗靶点。该研究通过生物信息学分析, 确定与 HALI 相关的关键基因, 并验证其在 H₂O₂ 诱导的细胞损伤模型中的作用。通过综合分析 4 个 GEO 数据集 (GSE97804、GSE51039、

GSE76301 和 GSE87350) 发现 GPNMB 是 HALI 的关键基因。在 H_2O_2 处理的 MLE-12 细胞中, 敲低 GPNMB 可提高细胞活力, 减少细胞凋亡, 降低 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (cleaved-caspase 3) 的表达, 增加 Bcl-2 的表达, 提示 GPNMB 基因在 HALI 中是促凋亡基因。敲低 GPNMB 基因还可显著减少活性氧的生成, 提高线粒体膜电位。此外, GPNMB 下调可能通过抑制线粒体介导的细胞凋亡来缓解高氧诱导的急性肺损伤^[51]。

3.5 闭塞性细支气管炎 (bronchiolitis obliterans, BO) GPNMB 在 BO 的发展中可能起到一定作用, 但具体机制尚不明确。Wu 等^[52]通过生物信息学及实验验证分析了与 BO 发病相关的枢纽基因。该研究对 GEO 数据库获得的 BO 相关转录组测序数据集进行了全面分析, 筛选出 57 个与 BO 相关的差异表达基因, 利用 Cytoscape 软件中的 cytoHubba 插件进一步确定了 9 个主要的核心基因, 包括 GPNMB、CCR、CD1D、GM2A、TFEC、MPEG1、CTSS、BIRC2 和 CTSZ, 表明 GPNMB 在 BO 的发展中可能起到一定作用。在 2,3-丁烷二酮和硝酸诱导小鼠 BO 模型与对照组中, GPNMB 的 mRNA 表达差异无统计学意义。关于 GPNMB 是否可作为 BO 的诊断标志物和治疗靶标还需更深入的研究。

3.6 PF PF 是一种以慢性炎症和过度 ECM 沉积为特征的进行性肺部疾病。然而, 关于纤维化 ECM 中的蛋白质变化, 以及其参与纤维化进程的机制, 目前尚不明确。Wang 等^[53]研究表明, GPNMB 可促进 PF 发展。该研究通过气管内滴注二氧化硅建立了渐进性不可逆的 PF 小鼠模型, 观察到二氧化硅滴注 56 d 后 ECM 出现明显的胶原蛋白沉积和结构变化; 进一步分析发现 GPNMB 是 ECM 成分中上调最显著的蛋白质之一, 且纤维化 ECM 中的 GPNMB 主要源自巨噬细胞。功能实验显示, 添加 GPNMB 蛋白可促进正常成纤维细胞的生存能力、增殖、迁移, 并增加 α 平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、I 型胶

原蛋白 (collagen type I, COL1) 和纤维连接蛋白 (fibronectin, FN) 的表达水平, 使用 GPNMB 中和抗体后, 则显著减轻了其对正常成纤维细胞的激活作用。这些数据表明纤维化 ECM 中的 GPNMB 蛋白水平升高可以激活正常的成纤维细胞, 从而促进纤维化的进一步发展, 可能通过 CD44/Serpib2 途径发挥作用。抑制 ECM 中 GPNMB 异常增加的药物可能具有治疗 PF 的潜力。

巨噬细胞是纤维化进展和消退的关键效应细胞, 有研究^[54]对肺及肝纤维化特定的巨噬细胞亚群, 即瘢痕相关巨噬细胞 (scar-associated macrophage, SAM), 进行了精确定义。该研究使用人类单细胞 RNA 测序数据和小鼠肺及肝纤维化模型来鉴定核心 SAM 表型, 这是一种具有前景的治疗人类纤维化疾病的目标表型。SAM 是 $CD9^+TREM2^+$ 巨噬细胞的子集, 在人类肺及肝纤维化中, 该研究明确了 SPP1、GPNMB、FABP5 和 CD63 表达升高对于特异性鉴定 $CD9^+TREM2^+$ 巨噬细胞中扩增的 SAM 亚群的必要性。进一步研究表明, SAM 在肺及肝纤维化患者和小鼠模型中特异性富集, 且与纤维化进展密切相关。通过使用 5 种标志物 (CD9、TREM2、SPP1、GPNMB 和 FABP5), 可以准确识别特定的致病性巨噬细胞亚群。这项研究为基于纤维化相关巨噬细胞亚群的治疗提供了新策略。

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种死亡率高、病因不明的慢性间质性肺疾病。有研究^[55]聚焦肺部免疫微环境 (尤其是巨噬细胞) 在 IPF 进展中的变化, 对博来霉素诱导 PF 不同阶段的肺免疫细胞进行了单细胞测序分析, 结果显示在 PF 的不同阶段, 免疫细胞的成分不同。配体受体分析揭示了巨噬细胞在免疫细胞相互作用网络中的核心作用。此外, 该研究在巨噬细胞与其他免疫细胞之间发现了 SPP1、CCL5 和 CXCL2 信号富集。两种主要的肺巨噬细胞 (肺泡巨噬细胞和单核细胞源性巨噬细胞) 在疾病进展中表现出高异质性和促纤维化基因表达的动态变化。另外, GPNMB 和 TREM2 均在巨噬细胞中上调, 并且可能在 PF 进展中起重要

作用。这项研究为肺促纤维化巨噬细胞的病理特征提供了新的见解,有助于确定 IPF 疾病干预和治疗的新靶点。

长期接触二氧化硅可导致硅沉着病,这是全球范围内最严重的职业性肺病之一。Yang 等^[56]构建实验性硅沉着病小鼠模型,探索单细胞水平层面影响上皮间质转化的特定分子,从而阐明硅沉着病肺纤维化的发病机制。研究表明,随着疾病进展, GPNMB⁺的 II 型肺泡上皮细胞明显增加。进一步分析二氧化硅暴露 56 d 的 II 型肺泡上皮细胞中的差异表达基因, GO 富集分析表明,与上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 相关的基因大多数与 GPNMB 相关,表明 GPNMB 参与调控 EMT 表型相关的迁移、增殖、黏附和 EMT 相关信号通路,可诱导上皮向间质转化,最终导致肺部持续病理改变。II 型肺泡上皮细胞 GPNMB 高表达可促进细胞释放的外泌体中 GPNMB 的表达升高,促进间充质标志物 α -SMA、COL1 和 FN1 的表达。随着 II 型肺泡上皮细胞损伤增加, GPNMB 在细胞中富集,通过囊泡分泌到细胞外,并被正常细胞内化,使正常细胞接受间接的信号刺激,导致级联反应,纤维化效应被放大。上皮源性外泌体通过体液循环黏附到远端 ECM,参与远端肺上皮细胞的 EMT,加速硅沉着病进展。该研究结果表明, GPNMB 是预防纤维化的潜在靶点。

3.7 淋巴管平滑肌瘤病 (lymphangiomyomatosis, LAM) LAM 是一种罕见的进行性囊性肺疾病^[57]。LAM 患者肺内出现小的弥漫性平滑肌细胞肿瘤,导致肺功能降低。LAM 通常伴功能性肿瘤抑制蛋白结节硬化症 1/2 (tuberous sclerosis 1/2, TSC1/2) 突变,通常表达黑素细胞标志物 (如 gp100)。研究^[58]发现, GPNMB 在 LAM 肿瘤细胞中高表达,且 GPNMB 的表达依赖于 mTORC1 信号。此外, GPNMB 在体外增强 TSC2 缺失大鼠 ELT3 细胞的侵袭,促进 TSC2 缺失的 ELT3-Luc 细胞异种移植瘤在小鼠体内的生长,使用人类 TSC2 缺失的 621-101 细胞在 SCID-NOD 小鼠体内构建异种移植瘤模型,给予抗人 GPNMB 抗体偶联药物 (CDX-011) 治疗可显著

抑制肿瘤生长。与健康对照相比, LAM 患者血清中的 sGPNMB 水平更高,并且随着 mTORC1 抑制而降低,表明 GPNMB 可能成为 LAM 诊断和治疗的新型生物标志物。

3.8 肺癌 GPNMB 与不同类型肺癌患者的不良预后高度相关,其通过多种机制推动肺癌进展,是潜在的生物标志物和治疗靶标。宋世伟等^[59]探讨了 GPNMB 表达在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中的临床意义。结果表明,与癌旁组织相比,癌组织 GPNMB 表达显著上调 ($P<0.001$)。不同 TNM 分期的 NSCLC 患者之间 GPNMB 表达差异有统计学意义 ($P<0.001$)。高免疫浸润组 GPNMB 高表达的比例显著高于低免疫浸润组 ($P<0.001$)。Kaplan-Meier 生存曲线显示, GPNMB 高表达组、中表达组、低表达组患者总生存期 (overall survival, OS) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 逐渐延长,各组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。因此, NSCLC 患者 GPNMB 高表达,且与肿瘤免疫浸润程度较高和患者不良预后有关。

Oyewumi 等^[60]利用 3 种 NSCLC 细胞系 (A549、SK-MES-1 和 Calu-6) 来评估 GPNMB 表达及其 ECD 分泌程度,同时评估 GPNMB 对肺癌进展的影响。该研究观察到 GPNMB 在 NSCLC 细胞中的表达与 GPNMB ECD 蛋白的分泌程度直接相关 ($R^2=0.89$)。敲低肿瘤细胞中 GPNMB 可显著降低 GPNMB ECD 蛋白的分泌、迁移和对 ECM 的黏附。体外实验显示,使用重组 GPNMB 蛋白处理肺癌细胞可促进细胞迁移和侵袭。选择 Calu-6 细胞在无胸腺小鼠中构建异种移植瘤,瘤内注射重组 GPNMB 蛋白可有效促进肿瘤生长。该研究结果强调了 GPNMB ECD 蛋白分泌与肺癌进展的相关性。因此,抑制 GPNMB 在肺癌细胞上的表达以及抑制 GPNMB ECD 蛋白的分泌,是肺癌治疗中值得考虑的策略。

与携带野生型表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的人群相比, EGFR 突变的患者 OS 更短,更易出现远处转移。有研

究^[61]进行了膜蛋白质组学分析,发现 GPNMB 的表达与 NSCLC 患者 EGFR 的突变相关。在 EGFR 突变的细胞,尤其是 EGFR-L858R 突变的 NSCLC 细胞中, GPNMB 高表达且高度 N-糖基化。进一步研究表明, GPNMB 可在没有配体刺激的情况下激活突变的 EGFR,并且与 EGFR 的 C 端结合,增强 EGFR-Y845 及其下游 STAT3-Y705 磷酸化,从而促进癌症转移。由于 GPNMB 的 N-糖基化,特别是在 N93、N134 和 N146 位点,可能会干扰 EGFR 的下游信号。耗竭 GPNMB 的 N134-糖基化可以抑制 GPNMB 与突变 EGFR 的结合,阻断其下游信号传导,并抑制 NSCLC 转移。该研究表明, GPNMB 的 N134-糖基化在调节突变 EGFR 致癌特性中起至关重要的作用。N134-糖基化 GPNMB 可能是 NSCLC 的诊断或治疗的新靶标。

GPNMB 是肿瘤对 ICI 反应的负调节因子。Chung 等^[38]研究了晚期 NSCLC 患者血液中 sGPNMB 的表达水平,以及高水平 sGPNMB 与 ICI 治疗反应的相关性。该研究招募了 76 例晚期 NSCLC 患者,分别在 ICI 治疗前及治疗后 6~12 周检测肿瘤大小及血液中 sGPNMB 水平。结果显示, ICI 治疗 12 周后,应答者[38 例疾病稳定(stable disease, SD)和 5 例部分缓解(partial response, PR)]血液中 sGPNMB 水平为(3.3 ± 1.2) ng/mL,健康志愿者为(2.9 ± 0.5) ng/mL,两者差异无统计学意义($P=0.90$);而与应答者相比,无应答者[33 例疾病进展(progressive disease, PD)]sGPNMB 的水平显著升高($P<0.0001$)。此外,在 ICI 治疗期间,有 28 例患者动态监测了 sGPNMB 水平,15 例无应答者中有 14 例 sGPNMB 升高或持续升高(>3.3 ng/mL),13 例应答者中有 12 例水平下降或维持低水平。可见,血液中 sGPNMB 高水平与晚期 NSCLC 对 ICI 治疗反应差密切相关。进一步在 B16 黑素瘤肺转移模型和 LL2 肺癌模型中验证发现,敲除宿主来源的 GPNMB 基因可将耐抗程序性死亡受体配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)治疗肿瘤转化为有反应性的肿瘤;将 GPNMB⁺骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived

suppressor cell, MDSC)转移到小鼠体内或调控小鼠肺癌细胞 sGPNMB 表达,可逆转肿瘤免疫应答状态。该研究表明两种形式 GPNMB 均可影响肿瘤对抗 PD-L1 治疗的反应性。GPNMB 表达可能是预测晚期 NSCLC 患者 ICI 治疗反应的生物标志物,也可能适用于预测其他恶性肿瘤免疫治疗反应。

GPNMB 表达与小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)患者预后不良相关。Liu 等^[41]收集了 15 个 SCLC 肿瘤组织和 6 个正常的肺组织,免疫组织化学结果显示,与正常肺组织相比, SCLC 组织中 GPNMB 表达水平升高。进一步收集 32 例有淋巴结转移的 SCLC 患者的肺癌标本及配对的淋巴结标本,筛选与转移相关的基因。与原发肺癌组织相比,转移的淋巴结中 GPNMB 表达明显更高,表明较高浓度的 GPNMB 与转移相关。进一步分析 88 例病理诊断为 SCLC 患者的临床资料,结果显示,与原位癌相比,广泛转移患者的血浆 GPNMB 浓度显著升高($P=0.043$)。此外,血浆 GPNMB 浓度高的患者 OS 更短(10.32 个月 vs 16.10 个月, $P=0.0299$)。单变量和多变量分析显示, GPNMB 表达是 OS 的独立影响因素($HR=2.304$, $P=0.033$)。体外实验显示,敲低 GPNMB 表达可有效降低 SCLC 细胞的转移和增殖能力,表明 GPNMB 可能促进 SCLC 细胞增殖并抑制凋亡。以上结果表明, GPNMB 表达与 SCLC 转移和不良预后有关,可作为 SCLC 新型治疗的潜在靶标。

4 靶向 GPNMB 的治疗策略

近年来,随着 GPNMB 在肺癌和其他肺部疾病中的研究逐渐深入,其作为治疗靶点的潜力日益受到关注。目前, GPNMB 靶向治疗主要集中于肺癌,非癌症肺部疾病的研究仍处于临床前阶段。GPNMB 在肺癌中治疗靶点主要聚焦于抗体药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADCs)。ADCs 是一种新兴治疗药物,将靶向肿瘤相关抗原或肿瘤特异性抗原的单克隆抗体和细胞毒性剂偶联起来,选择性靶向肿瘤部位,降低抗肿瘤药物不良反应^[62]。GV(Glembatumumab vedotin)也

被称为 CDX-011 和 CR011-vcMMAE，是一种完全人源化的 IgG2 抗 GPNMB 单抗，通过蛋白酶敏感的连接体偶联到单甲基奥瑞他汀 E（monomethyl auristan E, MMAE）。MMAE 通过抑制微管蛋白聚合发挥抗有丝分裂作用^[63]。目前，2 项 II 期临床试验研究了 GV 在黑素瘤^[39]和乳腺癌^[64]患者中的疗效及安全性，结果表明其具有一定的抗肿瘤效果，风险可接受。虽然其在三阴性乳腺癌患者中表现出一定的活性，但在近期的 METRIC 试验^[2]中，与标准治疗相比，单独使用 GV 未能获得更好的结果，导致 Celldex 公司停止了 GV 的开发。

GPNMB 在大多数肺鳞状细胞癌患者中高表达，与预后不良相关。一项 I 期临床试验（PrECOG 0504）^[65]评估了 GV 治疗晚期或转移性肺鳞状细胞癌的疗效和安全性。研究共入组 13 例患者，至少 15% 的患者出现不良反应（任何级别），包括呼吸困难、中性粒细胞减少、新发呼吸衰竭、贫血、天冬氨酸氨基转移酶或丙氨酸氨基转移酶升高、腹泻和低磷血症。不良反应发生率最高为 23%，常见食欲下降、疲劳、皮疹和

体质量减小。在研究中共观察到 3 个 5 级事件，部分或全部由疾病进展引起。1 例患者获得了 PR，6 例 SD，4 例 PD，2 例因死亡无法评估。中位 OS 和 PFS 分别为 5.7（90%CI 2.5~16.8）个月和 2.5（90%CI 1.6~5.3）个月。该研究表明，ADCs 靶向癌症特异性蛋白 GPNMB 是一种可行的治疗鳞状细胞癌的策略。预处理的患者群体对该药物耐受性良好。推荐将其用于 II 期临床试验的剂量为 1.9 mg/kg。由于药物开发中止，II 期临床试验未进行。因此，ADCs 是否可作为鳞状细胞肺癌的理想药物仍有待观察。

靶向 GPNMB 的嵌合抗原受体 T（chimeric antigen receptor T, CAR-T）细胞治疗腺泡状软组织肉瘤的单一患者研究（NCT06789081）正在进行中，具体疗效及不良反应尚不明确，目前尚未在肺癌患者中进行。但该方法具有一定的临床应用前景。GPNMB 在肺部疾病中的作用机制、生物标志物价值以及靶向治疗策略见表 1。GPNMB 上下游调控靶点及具体作用机制尚未完全阐明，未来仍需更系统全面的研究。

表 1 GPNMB 在肺部疾病中的作用、生物标志物价值及靶向治疗策略

Table 1 The role of GPNMB in pulmonary diseases, its biomarker value, and targeted therapeutic strategies			
Disease	Role	Biomarker value	Targeted therapeutic strategy
PVLD	Driver of basal epithelial stem cells reprogramming, immune activation and consequent PVLD	As a potential therapeutic target for the precise treatment of markedly attenuated basal epithelial stem cells PVLD and related diseases	Preclinical research: using anti-GPNMB antibody reprogramming and PVLD in mouse model Clinical research: no published research currently
COPD	GPNMB presents significantly increased expression in COPD patients and could be a novel gene that plays roles in COPD	As a promising prognostic biomarker and therapeutic target	No published research currently
PAH	GPNMB plays a critical role in immune activation, tissue remodeling, and fibrosis process during the pathological progression of PAH	As a valuable diagnostic and immunotherapeutic target of PAH	No published research currently
HALI	Knockdown of GPNMB may protect against HALI by repressing mitochondrial-mediated apoptosis	GPNMB is a key gene in HALI and may serve as a novel diagnostic and therapeutic target	No published research currently
BO	GPNMB may contribute to the BO pathogenesis	The potential of GPNMB as a BO diagnostic marker and therapeutic target warrants further study	No published research currently

Continued table 1

Disease	Role	Biomarker value	Targeted therapeutic strategy
PF	Leading to the development of A new target for the Preclinical research: mouse lung fibrotic PF intervention and treatment of PF extracellular matrix promoted the viability, proliferation, migration, and activation of normal fibroblasts in vitro, and this effect was alleviated after treatment with a GPNMB-neutralizing antibody		
LAM	GPNMB is highly expressed in GPNMB may serve as a new biomarker for LAM diagnosis TSC2-null cell invasion and treatment efficacy TSC2-null xenograft tumor growth		Preclinical research: GPNMB antibody drug conjugate (CDX-011) treatment abrogated human TSC2-null human 621-101 xenograft growth in SCID-NOD mice Clinical research: no published research currently
NSCLC	GPNMB is highly expressed and GPNMB is a potential biomarker for poor prognosis immune infiltration and poorer and a therapeutic target, as well lung cancer LL2 lung mets prognosis as a predictive biomarker for N-glycosylated GPNMB ligand ICI treatment response in independently activates mutated advanced NSCLC patients EGFR signaling and promotes metastasis of NSCLC GPNMB is a negative regulator of tumor response to ICI		Preclinical research: anti-GPNMB monoclonal antibody effectively inhibited growth of murine lung cancer LL2 lung mets Clinical research: a phase I clinical trial (PRECOG 0504) evaluating the efficacy and safety of CDX-011 in advanced or metastatic lung squamous cell carcinoma demonstrated no serious or unexpected toxicity and modest anticancer activity
SCLC	The expression of GPNMB is As a promising therapeutic linked to metastasis and an target for individuals diagnosed unfavorable prognosis with SCLC		No published research currently

GPNMB: glycoprotein non-metastatic melanoma protein B; PVLVD: post-viral lung disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; PAH: pulmonary arterial hypertension; HALI: hyperoxia-induced acute lung injury; BO: bronchiolitis obliterans; PF: pulmonary fibrosis; LAM: lymphangioleiomyomatosis; TSC2: tuberous sclerosis 2; NSCLC: non-small cell lung cancer; EGFR: epidermal growth factor receptor; ICI: immune checkpoint inhibitor; SCLC: small cell lung cancer.

5 小结与展望

GPNMB 在肺部疾病中发挥着重要的调控作用，其表达水平与疾病发生发展密切相关。在 COPD、PF 及肺癌等患者中，GPNMB 表达升高，有望成为评估疾病预后的预测指标及诊断和治疗的潜在靶点。GPNMB 在不同类型肺疾病中的作用机制尚未完全阐明，仍需进一步研究。目前，靶向 GPNMB 治疗肺部疾病的研究较少，仅有 1 项 ADCs 临床试验，未来还需进行更多基于 GPNMB 靶向治疗的临床前研究和临床试验。其他研究方向包括开发新的 ADCs、双特异性抗体、联合应用免疫调节剂、治疗性癌症疫苗等，这些可能是新一代靶向 GPNMB 治疗的可行途径，将为高表达 GPNMB 的肺部疾病患者的精准诊断和个性化治疗提供新的策略。

伦理声明 无。
利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。
作者贡献 陈玉凤：查阅文献，撰写论文；沈慧怡、秦晴：查阅文献，修改论文；王前玉：整体构思、框架搭建，指导及修改论文。

参考文献

[1] WETERMAN M A, AJUBI N, VAN DINTER I M, et al. Nmb, a novel gene, is expressed in low-metastatic human melanoma cell lines and xenografts[J]. *Int J Cancer*, 1995, 60(1): 73-81.

[2] LAZARATOS A M, ANNIS M G, SIEGEL P M. GPNMB: a potent inducer of immunosuppression in cancer[J]. *Oncogene*, 2022, 41(41): 4573-4590.

[3] LIU H, YEREVANIAN A, WESTERHOFF M, et al. Roles of activin A and gpnmb in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[J]. *Diabetes*, 2024, 73(2): 260-279.

- [4] WANG Q Q, KURODA Y, YANG L L, et al. GPNMB extracellular fragment protects melanocytes from oxidative stress by inhibiting AKT phosphorylation independent of CD44[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10843.
- [5] SAADE M, ARAUJO DE SOUZA G, SCAVONE C, et al. The role of GPNMB in inflammation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 674739.
- [6] MENG Y, ZHAO Q D, SANG Y, et al. GPNMB⁺ Gal-3⁺ hepatic parenchymal cells promote immunosuppression and hepatocellular carcinogenesis [J]. *EMBO J*, 2023, 42(24): e114060.
- [7] TSOU P S, SAWALHA A H. Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B: a key mediator and an emerging therapeutic target in autoimmune diseases[J]. *FASEB J*, 2020, 34(7): 8810-8823.
- [8] KOBAYASHI M, CHUNG J S, BEG M, et al. Blocking monocytic myeloid-derived suppressor cell function via anti-DC-HIL/GPNMB antibody restores the in vitro integrity of T cells from cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 828-838.
- [9] BANDARI P S, QIAN J, YEHIA G, et al. Hematopoietic growth factor inducible neurokinin-1 type: a transmembrane protein that is similar to neurokinin 1 interacts with substance P[J]. *Regul Pept*, 2003, 111(1-3): 169-178.
- [10] MARIC G, ANNIS M G, DONG Z, et al. GPNMB cooperates with neuropilin-1 to promote mammary tumor growth and engages integrin $\alpha 5 \beta 1$ for efficient breast cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2015, 34(43): 5494-5504.
- [11] JING H, TAKAGI J, LIU J H, et al. Archaeal surface layer proteins contain beta propeller, PKD, and beta helix domains and are related to metazoan cell surface proteins[J]. *Structure*, 2002, 10(10): 1453-1464.
- [12] CHUNG J S, DOUGHERTY I, CRUZ P D Jr, et al. Syndecan-4 mediates the coinhibitory function of DC-HIL on T cell activation[J]. *J Immunol*, 2007, 179(9): 5778-5784.
- [13] ROSE A A N, ANNIS M G, DONG Z F, et al. ADAM10 releases a soluble form of the GPNMB/Osteoactivin extracellular domain with angiogenic properties[J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12093.
- [14] UHLÉN M, FAGERBERG L, HALLSTRÖM B M, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome[J]. *Science*, 2015, 347(6220): 1260419.
- [15] ABDELMAGID S M, BELCHER J Y, MOUSSA F M, et al. Mutation in osteoactivin decreases bone formation in vivo and osteoblast differentiation in vitro[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(3): 697-713.
- [16] SONDAG G R, MBIMBA T S, MOUSSA F M, et al. Osteoactivin inhibition of osteoclastogenesis is mediated through CD44-ERK signaling[J]. *Exp Mol Med*, 2016, 48(9): e257.
- [17] HOASHI T, SATO S, YAMAGUCHI Y, et al. Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein b, a melanocytic cell marker, is a melanosome-specific and proteolytically released protein[J]. *FASEB J*, 2010, 24(5): 1616-1629.
- [18] TOMIHARI M, HWANG S H, CHUNG J S, et al. Gpnmb is a melanosome-associated glycoprotein that contributes to melanocyte/keratinocyte adhesion in a RGD-dependent fashion[J]. *Exp Dermatol*, 2009, 18(7): 586-595.
- [19] ZHANG H F, ZHANG S, DANG X, et al. GPNMB plays an active role in the M1/M2 balance[J]. *Tissue Cell*, 2022, 74: 101683.
- [20] RAMANI V, CHUNG J S, ARIIZUMI K, et al. Soluble DC-HIL/gpnmb modulates T-lymphocyte extravasation to inflamed skin[J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(5): 1372-1380. e5.
- [21] GONG X M, LI Y F, LUO J, et al. Gpnmb secreted from liver promotes lipogenesis in white adipose tissue and aggravates obesity and insulin resistance[J]. *Nat Metab*, 2019, 1(5): 570-583.
- [22] YU B, ALBOSLEMY T, SAFADI F, et al. Glycoprotein nonmelanoma clone B regulates the crosstalk between macrophages and mesenchymal stem cells toward wound repair[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(1): 219-227.
- [23] RAMADOSS S, QIN J, TAO B, et al. Bone-marrow macrophage-derived GPNMB protein binds to orphan receptor GPR39 and plays a critical role in cardiac repair[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2024, 3(11): 1356-1373.
- [24] LI X X, XU J K, SU W J, et al. GPNMB modulates autophagy to enhance functional recovery after spinal cord injury in rats[J]. *Cell Transplant*, 2024, 33: 9636897241233040.
- [25] HAN B, BAO M Y, SUN Q Q, et al. Nuclear receptor PPAR γ targets GPNMB to promote oligodendrocyte development and remyelination[J]. *Brain*, 2025, 148(5): 1801-1816.
- [26] NEAL M L, BOYLE A M, BUDGE K M, et al. The glycoprotein GPNMB attenuates astrocyte inflammatory responses through the CD44 receptor[J].

- J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 73.
- [27] DIAZ-ORTIZ M E, SEO Y, POSAVI M, et al. GPNMB confers risk for Parkinson's disease through interaction with α -synuclein[J]. *Science*, 2022, 377(6608): eabk0637.
- [28] ARAZI A, RAO D A, BERTHIER C C, et al. The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(7): 902-914.
- [29] PALISOC P J, VAIKUTIS L, GURREA-RUBIO M, et al. Functional characterization of glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B in scleroderma fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 814533.
- [30] ZHANG Y X, ZHANG L F, LI Z Y, et al. Gualou-Xiebai-Banxia-Tang regulates liver-gut axis to ameliorate metabolic syndrome in HFD-fed mice[J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155320.
- [31] ZERNECKE A, ERHARD F, WEINBERGER T, et al. Integrated single-cell analysis-based classification of vascular mononuclear phagocytes in mouse and human atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(8): 1676-1689.
- [32] TUO X Q, CHEN J L, HAO C P, et al. Identification of GPNMB in endometrial cancer based on pan-cancer analysis and in vitro validation[J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 489.
- [33] LIGUORI M, DIGIFICO E, VACCHINI A, et al. The soluble glycoprotein NMB (GPNMB) produced by macrophages induces cancer stemness and metastasis via CD44 and IL-33[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(3): 711-722.
- [34] LIN Y, QI Y, JIANG M J, et al. Lactic acid-induced M2-like macrophages facilitate tumor cell migration and invasion via the GPNMB/CD44 axis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt B): 110972.
- [35] CORTESE N, CARRIERO R, BARBAGALLO M, et al. High-resolution analysis of mononuclear phagocytes reveals GPNMB as a prognostic marker in human colorectal liver metastasis[J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(4): 405-420.
- [36] SAKANO Y, NODA T, KOBAYASHI S, et al. Tumor endothelial cell-induced CD8⁺ T-cell exhaustion via GPNMB in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(5): 1625-1638.
- [37] YALCIN F, HANEKE H, EFE I E, et al. Tumor associated microglia/macrophages utilize GPNMB to promote tumor growth and alter immune cell infiltration in glioma[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2024, 12(1): 50.
- [38] CHUNG J S, RAMANI V, KOBAYASHI M, et al. DC-HIL/Gpnmb is a negative regulator of tumor response to immune checkpoint inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(6): 1449-1459.
- [39] OTT P A, PAVLICK A C, JOHNSON D B, et al. A phase 2 study of glembatumumab vedotin, an antibody-drug conjugate targeting glycoprotein NMB, in patients with advanced melanoma[J]. *Cancer*, 2019, 125(7): 1113-1123.
- [40] BIONDINI M, KIEPAS A, EL-HOUJEIRI L, et al. HSP90 inhibitors induce GPNMB cell-surface expression by modulating lysosomal positioning and sensitize breast cancer cells to glembatumumab vedotin[J]. *Oncogene*, 2022, 41(12): 1701-1717.
- [41] LIU Q, ZHANG J, MAO S Q, et al. GPNMB expression associates with inferior prognosis in patients with small cell lung cancer[J]. *J Cancer*, 2024, 15(10): 2960-2970.
- [42] XIONG A Z, ZHANG J W, CHEN Y, et al. Integrated single-cell transcriptomic analyses reveal that GPNMB-high macrophages promote PN-MES transition and impede T cell activation in GBM[J]. *EBioMedicine*, 2022, 83: 104239.
- [43] CHEN A, ZHANG V X, ZHANG Q Y, et al. Targeting the oncogenic m6A demethylase FTO suppresses tumourigenesis and potentiates immune response in hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2024, 74(1): 90-102.
- [44] ZHANG J L, HU S S, JIN X X, et al. Hypoxia-associated GPNMB⁺ macrophages promote malignant progression of colorectal cancer and its related risk signature are powerful predictive tool for the treatment of colorectal cancer patients[J]. *Environ Toxicol*, 2025, 40(2): 204-221.
- [45] SALLES D C, ASRANI K, WOO J, et al. GPNMB expression identifies TSC1/2/mTOR-associated and MiT family translocation-driven renal neoplasms[J]. *J Pathol*, 2022, 257(2): 158-171.
- [46] WU K Y, ZHANG Y, YIN-DECLUE H, et al. A correctable immune niche for epithelial stem cell reprogramming and post-viral lung diseases[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(18): e183092.
- [47] CHRISTENSON S A, SMITH B M, BAFADHEL M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lancet*, 2022, 399(10342): 2227-2242.
- [48] ZHANG X J, CUI Z H, DONG Y, et al. GPNMB contributes to a vicious circle for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6):

- BSR20194459.
- [49] LIU L, TANG Z L, ZENG Q, et al. Transcriptomic insights into different stimulation intensity of electroacupuncture in treating COPD in rat models[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 2873-2887.
- [50] JIANG P, HUANG H, XIE M S, et al. Single-cell characterization of the immune heterogeneity of pulmonary hypertension identifies novel targets for immunotherapy[J]. *BMC Immunol*, 2025, 26(1): 5.
- [51] WANG X Q, QIN S, REN Y C, et al. Gpnmb silencing protects against hyperoxia-induced acute lung injury by inhibition of mitochondrial-mediated apoptosis[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2024, 43: 9603271231222873.
- [52] WU Z J, CHEN X W, ZHANG K K, et al. Identification of hub genes in the pathogenesis of bronchiolitis obliterans via bioinformatic analysis and experimental verification[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 3303-3317.
- [53] WANG J, ZHANG X X, LONG M, et al. Macrophage-derived GPNMB trapped by fibrotic extracellular matrix promotes pulmonary fibrosis[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 136.
- [54] FABRE T, BARRON A M S, CHRISTENSEN S M, et al. Identification of a broadly fibrogenic macrophage subset induced by type 3 inflammation[J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(82): eadd8945.
- [55] LYU J Y, GAO H X, MA J, et al. Dynamic atlas of immune cells reveals multiple functional features of macrophages associated with progression of pulmonary fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1230266.
- [56] YANG S Q, SUN Y H, LONG M, et al. Single-cell transcriptome sequencing-based analysis: probing the mechanisms of glycoprotein NMB regulation of epithelial cells involved in silicosis[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2023, 20(1): 29.
- [57] KELLY J, MOSS J. Lymphangioleiomyomatosis[J]. *Am J Med Sci*, 2001, 321(1): 17-25.
- [58] GIBBONS E, TAYA M, WU H X, et al. Glycoprotein non-metastatic melanoma protein B promotes tumor growth and is a biomarker for lymphangioleiomyomatosis[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2024, 31(6): e230312.
- [59] 宋世伟, 李景武, 林 韬, 等. GPNMB 与非小细胞肺癌患者肿瘤免疫浸润和预后的相关性[J]. *检验医学*, 2023, 38(4): 347-351.
- SONG S W, LI J W, LIN T, et al. Relationship between GPNMB and non-small cell lung cancer immune infiltration and prognosis[J]. *Lab Med*, 2023, 38(4): 347-351.
- [60] OYEWUMI M O, MANICKAVASAGAM D, NOVAK K, et al. Osteoactivin (GPNMB) ectodomain protein promotes growth and invasive behavior of human lung cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 13932-13944.
- [61] HAN C L, CHEN X R, LAN A, et al. N-glycosylated GPNMB ligand independently activates mutated EGFR signaling and promotes metastasis in NSCLC[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(5): 1911-1923.
- [62] DUMONTET C, REICHERT J M, SENTER P D, et al. Antibody-drug conjugates come of age in oncology[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(8): 641-661.
- [63] ROSE A A N, BIONDINI M, CURIEL R, et al. Targeting GPNMB with glembatumumab vedotin: current developments and future opportunities for the treatment of cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 179: 127-141.
- [64] YARDLEY D A, WEAVER R, MELISKO M E, et al. EMERGE: a randomized phase II study of the antibody-drug conjugate glembatumumab vedotin in advanced glycoprotein NMB-expressing breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(14): 1609-1619.
- [65] KHAN S A, SUN Z X, DAHLBERG S, et al. Efficacy and safety of glembatumumab vedotin in patients with advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the lung (PrECOG 0504)[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2021, 2(5): 100166.

[本文编辑] 殷 悦

引用本文

陈玉凤, 沈慧怡, 秦 晴, 等. 糖蛋白非转移性黑素瘤蛋白 B 在肺部疾病中的研究进展[J]. 中国临床医学, 2025, 32(4): 692-702.

CHEN Y F, SHEN H Y, QIN Q, et al. Research progress of glycoprotein non-metastatic melanoma protein B in lung diseases[J]. *Chin J Clin Med*, 2025, 32(4): 692-702. DOI: [10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250236](https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250236)