

안정된 만성 폐쇄성 폐질환환자와 급성 악화상태의 혈중 Osteopontin 농도 비교

¹큰사랑병원 내과, ²경상대학교 의학전문대학원 호흡기내과학교실

마정은¹, 이승훈², 김유은², 임수진², 이승준², 정이영², 김호철², 이종덕², 황영실², 조유지²

Comparison of Serum Osteopontin Levels in Patients with Stable and Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Exacerbation

Jeong Eun Ma, M.D.¹, Seung Hun Lee, M.D.², Yu Eun Kim, M.D.², Su Jin Lim, M.D.², Seung Jun Lee, M.D.², Yi Yeong Jeong, M.D.², Ho Cheol Kim, M.D.², Jong Deog Lee, M.D.², Young Sil Hwang, M.D.², Yu Ji Cho, M.D.²

¹Department of Internal Medicine, Keun Sarang Hospital, Changwon, ²Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Background: Osteopontin (Opn) is recognized as an important adhesive bone matrix protein and a key cytokine involved in immune cell recruitment and tissue repair and remodeling. However, serum levels of osteopontin have not been evaluated in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Thus, the aim of this study was to evaluate and compare the serum levels of osteopontin in patients experiencing COPD exacerbations and in patients with stable COPD.

Methods: Serum samples were obtained from 22 healthy control subjects, 18 stable COPD patients, and 15 COPD with exacerbation patients. Serum concentrations of osteopontin were measured by the ELISA method.

Results: Serum levels of osteopontin were higher in patients with acute exacerbation than with stable COPD and in healthy control subjects (62.4 ± 51.9 ng/mL, 36.9 ± 11.1 ng/mL, 30 ± 11 ng/mL, test for trend $p=0.003$). In the patients with COPD exacerbation, the osteopontin levels when the patient was discharged from the hospital tended to decrease compared to those at admission (45 ± 52.1 ng/mL, 62.4 ± 51.9 ng/mL, $p=0.160$). Osteopontin levels significantly increased according to patient factors, including never-smoker, ex-smoker and current smoker (23 ± 5.7 ng/mL, 35.5 ± 17.6 ng/mL, 58.6 ± 47.8 ng/mL, test for trend $p=0.006$). Also, osteopontin levels showed a significantly negative correlation with forced expiratory volume in one second (FEV₁%) predicted in healthy controls and stable COPD patients ($r=-0.389$; $p=0.013$). C-reactive protein (CRP) was positively correlated with osteopontin levels in patients with COPD exacerbation ($r=0.775$; $p=0.002$).

Conclusion: The serum levels of osteopontin increased in patients with COPD exacerbation and tended to decrease after clinical improvement. These results suggest the possible role of osteopontin as a biomarker of acute exacerbation of COPD.

Key Words: Osteopontin; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Disease Exacerbation; Biological Markers

서론

Osteopontin (OPN)은 고유한 arginine-glycine-aspartate (RGD) 세포 부착 서열(integrin-binding domain)을 포함하고 있는 인단백질(phosphoprotein)로, 뼈 모세포와 뼈 파괴세포에서 분비되어 뼈 기질에서 부착단백질로서 작용하는 것으로 알려져 있다. OPN은 1979년 악성 변화와 관련된 분비단백질로 처음 발견되었는데 이후 여러 연

Address for correspondence: Yu Ji Cho, M.D.

Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University College of Medicine, 92, Chiram-dong, Jinju 660-751, Korea
Phone: 82-55-750-8860, Fax: 82-55-758-9122

E-mail: im-ug@hanmail.net

Received: May 20, 2011

Accepted: Aug. 7, 2011

구에서 부착 단백질로서의 역할을 할 뿐 아니라 다양한 병적 과정에 관련이 있음이 밝혀진 바 있다¹. 그 중 OPN이 면역세포들의 모집에 관여하는 주요 사이토카인이며 염증 조직에서 발현이 증가된다는 연구들이 보고된 바 있는데, Ashkar 등²은 Osteopontin 발현이 억제된 쥐 모형에서 제1형 면역 반응에 장애가 발생하여 interleukin-12 (IL-12)와 interferon-gamma (IFN- γ)의 생산이 감소한 반면 interleukin-10 (IL-10)의 생성은 증가하였다고 보고하였고 Chabas 등³은 역시 동일한 쥐 모형에서 IL-10의 발현은 증가하고 IFN- γ 은 감소하면서 자가면역성 뇌척수염의 진행이 지연되고 자발적으로 회복되는 결과를 보였다고 보고한 바 있다. 뿐만 아니라 손상 받은 조직에서 회복과 재형성(remodeling)을 조절하는 데 OPN이 관여하고 있음이 알려졌는데 1998년 Liaw 등⁴은 OPN 발현이 억제된 쥐의 피부를 절개했을 때 괴사된 조직의 제거가 억제되고 비정상적인 기질의 조직화가 발생하며 콜라겐 섬유소의 생성이 저하되어 상처치유가 지연되었다고 보고하였고 Trueblood 등⁵은 심근경색을 유발시킨 동일한 쥐 모형에서 경색부위에 콜라겐 합성과 침착이 저하되어 경색 후 재형성에 장애가 생겼음을 보고하였다.

OPN이 발견된 초기에는 대부분의 연구들이 골 대사와 관련된 기능에 초점을 두고 시행되었으나 이후 많은 연구들에서 뼈 이외의 여러 인체 조직에서도 OPN이 발현됨이 밝혀지면서 여러 분야로 확대되게 되었다.

특히 호흡기에서 조직의 상태에 따라 OPN을 분비하는 세포가 다를 수 있음이 밝혀져 주목을 받게 되었는데 안정된 상태의 호흡기에서는 기관지의 상피세포와 폐포의 대식세포가 OPN을 만들어내지만 조직에 손상을 받은 경우 상피세포나 폐포의 대식세포뿐만 아니라 폐 실질의 대식세포와 T 림프구, 폐 혈관의 내피세포에서도 발현되는 것으로 알려져 있다⁶⁻¹².

BCG (Bacillus Calmette Guérin)나 결핵균에 노출될 경우 폐포의 대식세포에서 osteopontin mRNA의 발현이 증가한다고 알려져 있고¹³, 특발성 폐섬유증 환자의 기관지 상피세포에서 OPN이 발현되며 재조합 OPN으로 폐의 섬유모세포 및 상피세포의 이동과 증식을 유도할 수 있음을 보고하여 OPN의 profibrotic effect의 가능성을 보고하기도 하였다¹⁴⁻¹⁷.

만성 폐쇄성 폐질환은 완전히 가역적이지 않은 기도폐쇄를 특징으로 하는 질환으로 비정상적인 만성 염증반응이 동반되어 점차 기류제한이 진행되며 이러한 염증반응은 유해한 입자나 가스의 흡입에 의해 발생한다. 만성 폐

쇄성 폐질환의 병태생리에 염증이 중요한 역할을 한다는 것에는 이의가 없으며 급성 악화 시에는 이러한 염증이 심해진다는 것 또한 잘 알려져 있는 사실이다¹⁸. 만성 폐쇄성 폐질환환자의 폐조직에서 OPN의 발현이 증가되어 있다는 연구는 있었으나 아직까지 급성 악화 시의 환자에 대한 OPN 관련 연구는 많이 이루어져 있지 않다. 이에 연구자 등은 안정상태와 급성 악화상태의 만성 폐쇄성 폐질환환자의 혈청 OPN을 측정해서 비교해 보고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

이번 연구는 2008년 4월부터 2008년 12월까지 경상대학교병원 호흡기내과 외래를 방문한 40세 이상 80세 미만의 안정된 만성 폐쇄성 폐질환환자와 급성 악화로 입원한 환자를 대상으로 하였으며 건강 대조군은 건강검진을 위하여 경상대학교병원 건강증진센터를 방문한 사람들 중 폐질환을 비롯한 기타 질환의 기왕력이 없으며 호흡기증상이 없는 동일 연령층의 건강한 성인으로 하였다. 만성 폐쇄성 폐질환의 진단은 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 진단기준에 따라 기관지확장제 투여 후의 1초간 노력성 호기량의 노력성 폐활량에 대한 비(forced expiratory volume at 1 second [FEV₁]/forced vital capacity [FVC])가 정상 예측치의 70% 미만인 경우로 하였으며 FEV₁ 추정 정상치에 따라 중증도를 평가하였다. 안정된 만성 폐쇄성 폐질환은 흉부 방사선 사진상 감염의 증거가 없고, 재택 산소요법을 받지 않으면서, 최근 3개월 이내에 급성 악화로 외래나 응급실을 방문한 기왕력이 없는 경우로 정의하였으며 급성 악화는 기침, 가래, 호흡곤란 등의 증상 악화를 보여 치료의 변경을 필요로 하여 입원한 경우로 정의하였다. 기관지천식 환자, 활동성 결핵환자, 류마티스 질환이 있는 환자, 악성 종양이 있는 환자, 연구결과에 영향을 줄 수 있는 율혈성 심부전과 같은 조절되지 않은 중증질환을 가지고 있는 환자는 연구에서 제외하였다.

본 연구는 경상대학교병원의 임상시험심사위원회의 승인을 받았으며 연구대상자의 동의하에 이루어졌다.

2. 연구 방법

모든 연구대상자들의 특징은 의무기록을 토대로 조사하였다. 안정 상태의 만성 폐쇄성 폐질환환자와 건강 대

조군은 외래 방문 시 정맥혈을 채취하여 혈중 OPN을 측정하였으며 동일 시점에서 폐기능 검사를 시행하여 FEV₁과 FVC를 구하고 예측치의 %로 나타내었으며 FEV₁/FVC를 구하였다. 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화 환자는 내원 24시간 이내에 1차 혈액을 채취하여 혈중 OPN과 C-reactive protein (CRP)을 측정하였으며 동맥혈 가스 분석을 시행하여 혈중 산소농도를 조사하였다. 입원치료 후 임상적으로 호전되어 퇴원하는 경우 퇴원 직전에 2차 혈액을 채취, 혈중 OPN 농도를 측정하여 그 변화를 관찰하였다. 모든 연구대상자들은 흉부 방사선 사진을 촬영하여 폐렴을 비롯한 기타 호흡기질환의 유무를 확인하였다. OPN의 측정은 채취한 정맥혈액을 원심분리하여 혈청을 분리한 후 효소가 부착된 OPN에 대한 항체를 주입하고 반응시켜 결합한 양을 조사하는 샌드위치 효소면역 측정법인 Human OPN assay kit (Immuno-Biological Laboratories Co., Gunma, Japan)를 이용하여 측정하였고 CRP는 동일 혈청에 CRP에 대한 항체를 주입한 후 탁도의 증가를 투과도의 감소로 표적하여 항원을 정량하는 방법인 Turbidimetric immunoassay법(MODULAR ANALYTICS EVO, Roche, Germany)을 이용하여 측정하였다. 동맥혈 가스 분석은 RAPIDlab 1265[®] (Simens, Erlangen, Germany) 기기를 이용하여 측정하였다.

3. 자료의 분석

각각의 값은 평균±표준편차로 표시하였고 각 군간의 OPN 혈중농도의 평균 비교는 일원배치 분산분석을, OPN 혈중농도와 CRP와 FEV₁, FEV₁/FVC, PaO₂와의 관계는 단

순 상관분석을 이용하였다. 통계 분석은 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며 p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

연구에 포함된 55명 중 만성 폐쇄성 폐질환환자는 33명으로, 이 중 안정군이 18명, 급성 악화군이 15명이었고 건강 대조군은 22명이었다.

환자의 평균 연령은 안정군이 69.7±6.8세, 급성 악화군이 63.8±9.7세, 건강 대조군이 67.6±7.7세였다. 남성의 비율은 안정군이 17명(94.4%), 급성 악화군이 12명(73.3%), 건강 대조군이 22명(100%)으로, 각 군에 포함된 환자에서 남성이 차지하는 비율이 유의하게 높았다. 안정된 만성 폐쇄성 폐질환환자와 건강 대조군의 FEV₁/FVC 비, FEV₁ 추정 정상치는 유의한 차이를 보였다(Table 1).

2. 만성 폐쇄성 폐질환환자와 건강 대조군의 OPN 혈중 농도

OPN의 평균 농도는 안정된 만성 폐쇄성 폐질환환자와 건강 대조군 사이에는 유의한 차이를 보이지 않았으나, 급성 악화군에서 다른 두 군에 비해 유의하게 높았다(62.4±51.9 ng/mL; 36.9±11.1 ng/mL; 30±11 ng/mL; test for trend, p=0.003) (Figure 1).

이 중 안정 만성 폐쇄성 폐질환을 중증도에 따라 경증-

Table 1. Characteristics of study population

	Control	Stable COPD	COPD exacerbation	p-value
Subject, n	22	18	15	
Age, yr	67.7±7.7	69.7±6.8	63.8±9.7	0.116
M:F	22:0	17:1	12:3	0.118
Current smoker, n	5	5	6	0.037
FEV ₁ /FVC, %	83.4±16.7	55.8±9.7	NA	<0.001
FEV ₁ , predicted %	117.6±34.6	62.9±21	NA	<0.001
Stages of COPD, n	NA			
Mild		5		
Moderate		7		
Severe		6		
Very severe		0		

Values are presented as mean±SD.

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁: forced expiratory volume in one second; FVC: force vital capacity; NA: not applicable; SD: standard deviation.

중등증, 중증으로 나누고 건강 대조군, 경증-중등증, 중증, 급성 악화군으로 세분하여 혈중 OPN의 농도를 비교해 보았을 때 중증도가 심할수록 혈중 OPN의 농도가 높아지는 경향을 보였다(30 ± 11 ng/mL; 34.4 ± 11.2 ng/mL; 43.3 ± 8.4 ng/mL; 62.4 ± 51.9 ng/mL; test for trend, $p=0.002$) (Figure 2).

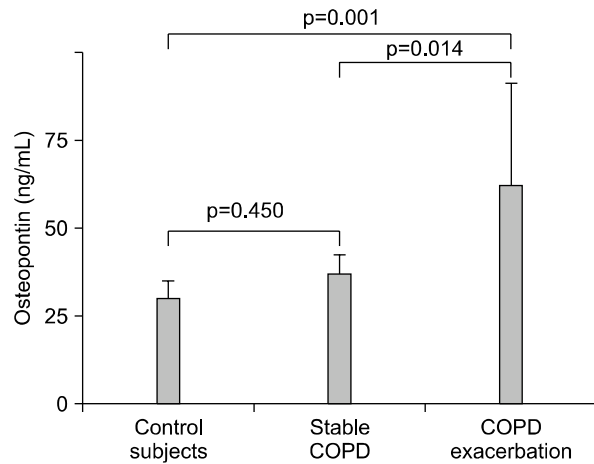


Figure 1. Comparison of the OPN levels between healthy controls, stable COPD and COPD exacerbation. OPN level of patients with COPD exacerbation was much higher than those of healthy controls and stable COPD patients (30 ± 11 ng/mL; 36.9 ± 11.1 ng/mL; 62.4 ± 51.9 ng/mL; test for trend, $p=0.003$). COPD: chronic obstructive pulmonary disease; OPN: Osteopontin.

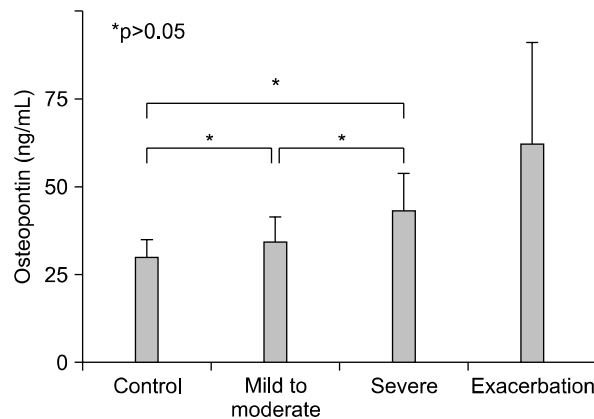


Figure 2. Comparison of the OPN levels according to COPD severity. OPN level of stable COPD patients were increased according to COPD severity (30 ± 11 ng/mL, 34.4 ± 11.2 ng/mL; 43.3 ± 8.4 ng/mL; 62.4 ± 51.9 ng/mL; test for trend, $p=0.002$). OPN: osteopontin; COPD: chronic obstructive pulmonary disease. * $p>0.05$.

3. 흡연 여부와 OPN 혈중 농도

전체 55명의 연구대상자 중 현재 흡연자는 16명, 이전 흡연자는 34명, 비흡연자는 5명이었다(Table 1). OPN의 농도는 현재 흡연자에서 가장 높았으며 이전 흡연자, 비흡연자 순으로 유의한 차이를 보였다(58.6 ± 47.8 ng/mL; 35.5 ± 17.6 ng/mL; 23 ± 5.7 ng/mL; test for trend, $p=0.006$) (Figure 3).

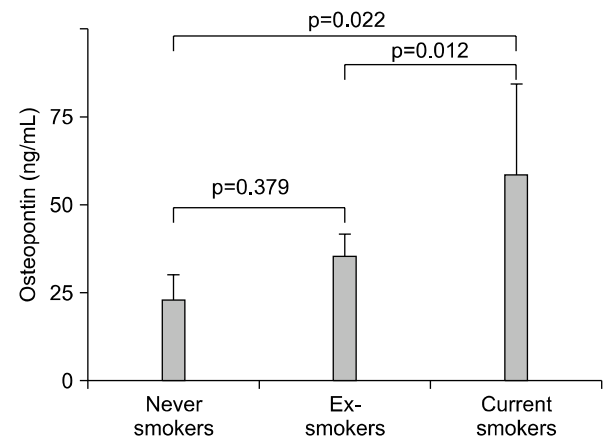


Figure 3. OPN levels were significantly higher, according to patients' status as never-smoked, ex-smoker, or current smoker (23 ± 5.7 ng/mL; 35.5 ± 17.6 ng/mL; 58.6 ± 47.8 ng/mL; test for trend, $p=0.006$). OPN: osteopontin.

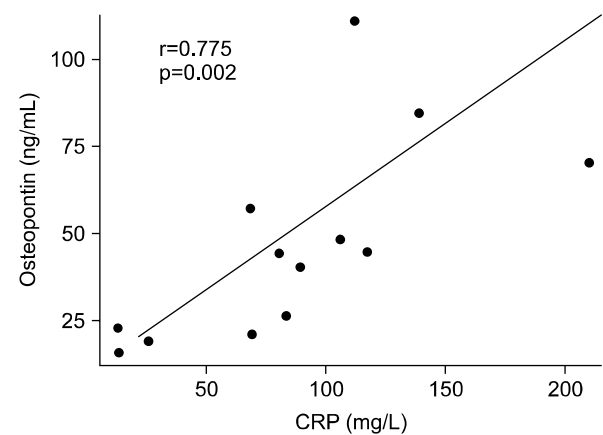


Figure 4. Relationship between CRP and OPN level in patients with COPD exacerbation. CRP was positively correlated with OPN level in patients with COPD exacerbation ($r=0.775$; $p=0.002$). CRP: C-reactive protein; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; OPN: Osteopontin.

4. CRP와 OPN 혈중 농도

급성 악화군에서 내원 당시에 측정된 혈중 OPN의 농도와 CRP는 서로 유의한 양의 상관관계를 보였다($r=0.775$; $p=0.002$) (Figure 4).

5. 혈중 산소농도와 OPN 농도

급성 악화군에서 내원 당시에 시행한 동맥혈 가스 분석으로 측정된 혈중 산소 농도는 OPN 농도와 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였다($r=-0.775$; $p=0.002$)

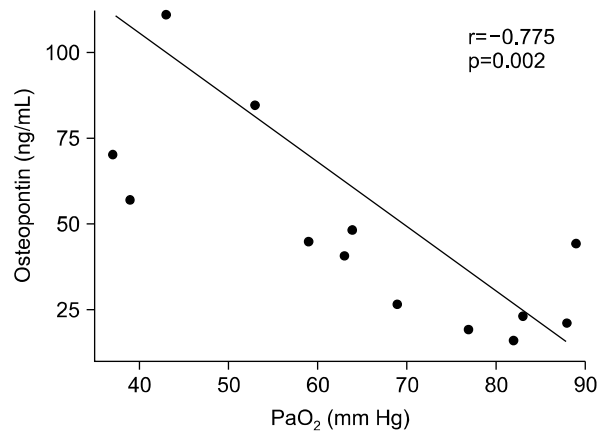


Figure 5. Relationship between PaO_2 and OPN level in patients with COPD exacerbation. PaO_2 was negatively correlated with OPN level in patients with COPD exacerbation ($r=-0.775$; $p=0.002$). OPN: osteopontin; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

(Figure 5).

6. 기도폐쇄 정도와 OPN 혈중 농도

안정된 만성 폐쇄성 폐질환환자군과 건강 대조군을 대상으로 한 폐기능 검사 결과 FEV_1/FVC 비와 OPN의 농도는 음의 상관관계를 보이기는 하였으나 통계적으로 유의하지 않았다($r=-0.287$; $p=0.073$). FEV_1 는 OPN 혈중 농도가 증가함에 따라 유의하게 낮아지는 경향을 보였다($r=-0.389$; $p=0.013$) (Figure 6).

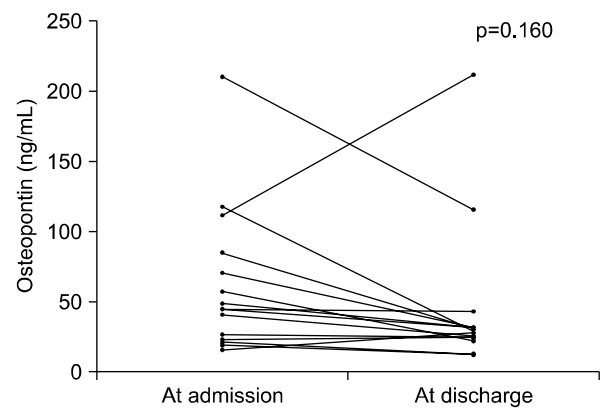


Figure 7. Changes of the OPN in patients with COPD exacerbation. OPN levels at the time of discharge from the hospital were tended to decrease when compared with those at the time of admission (45 ± 52.1 ng/mL; 62.4 ± 51.9 ng/mL; $p=0.160$). OPN: osteopontin; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

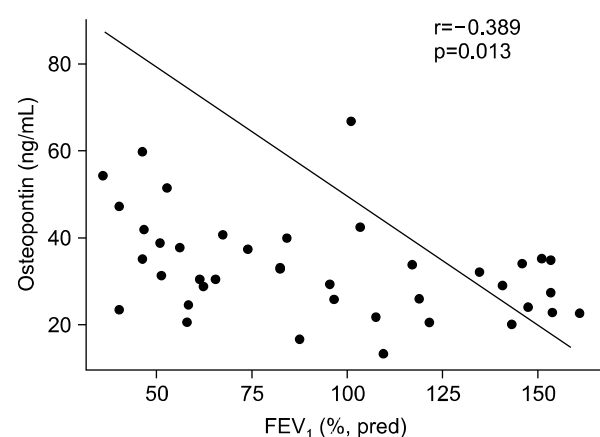
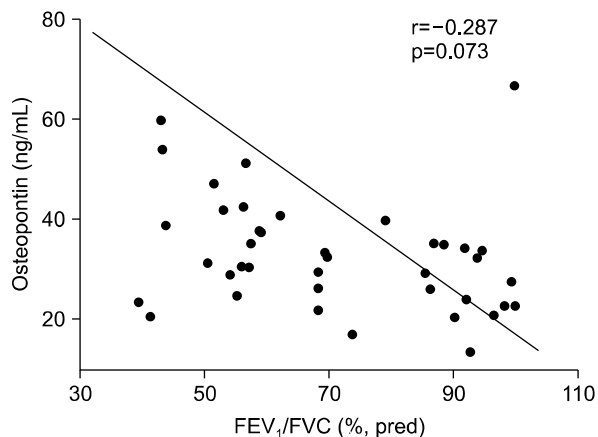


Figure 6. Relationship between OPN and FEV_1/FVC and FEV_1 . FEV_1 percent predicted was significantly correlated with OPN level in healthy controls and stable COPD patients ($r=-0.389$; $p=0.013$). OPN: osteopontin; FEV_1 : forced expiratory volume in one second; FVC: force vital capacity; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

7. 급성 악화군에서의 OPN 혈중 농도 변화

한 명의 환자를 제외한 대부분의 급성 악화군에 있어서 혈중 OPN의 농도는 내원 당시에 비해 퇴원 시에 낮아졌는데 평균 농도는 각각 45.0 ± 52.1 ng/mL, 62.4 ± 51.9 ng/mL로 입원 당시보다 낮아지는 경향을 보이기는 하였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다($p=0.160$, Figure 7).

고 찰

본 연구는 안정된 상태와 급성 악화 중의 만성 폐쇄성 폐질환환자의 혈청 OPN의 농도를 비교해 보고자 시행되었다. 이번 연구의 결과로 건강 대조군과 안정된 만성 폐쇄성 폐질환환자에 비해 급성 악화 환자의 혈청 OPN의 농도가 증가되어 있었으며, 이러한 수치는 환자가 임상적으로 호전되어 퇴원하는 시점에서 다시 낮아지는 경향을 보였다.

이는 흡연 등으로 인해 지속적으로 대식세포를 비롯한 여러 염증세포가 활성화되어 OPN의 발현이 높아지고 급성 악화가 발생하면 이들의 활성이 더욱 증가하기 때문인 것으로 추정할 수 있다. 현재 흡연을 하고 있는 환자의 혈청 OPN 농도가 과거 흡연자나 비흡연자의 혈중 농도보다 높았다는 결과는 이러한 추론을 뒷받침한다. 혈청 CRP는 IL-6과 함께 안정적 만성 폐쇄성 폐질환환자에서 혈중 농도가 증가되어 있고, 급성 악화 동안 더욱 증가하며, 염증의 정도와 연관이 있음이 보고된 바 있어 급성 악화의 의미 있는 생물학적 표지자로 알려져 있다¹⁷. 저자 등은 염증표지자로서의 OPN의 유용성을 알아보고자 혈청 CRP, 동맥혈 중의 산소분압과의 상관관계를 살펴보았다. 그 결과 CRP가 증가할수록 OPN이 증가하고 악화 시의 동맥혈중 산소분압과는 음의 상관관계가 있는 것으로 조사되었다. 이러한 결과로 만성 폐쇄성 폐질환에 있어 급성 악화의 염증 정도와 중증도를 예측하는데 OPN이 도움이 될 것으로 생각된다.

만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화로 내원한 환자의 OPN 혈중 농도 변화를 살펴보면 1명을 제외한 대부분의 급성 악화 환자들은 임상적으로 호전됨에 따라 OPN 혈중 농도가 감소하였다. OPN이 급격히 증가한 한 명은 중환자실에서 기계환기치료 도중 폐렴이 발생하여 가망 없는 퇴원을 한 환자로 이 환자는 내원 당시 OPN 혈중 농도가 111.29 ng/mL였으며 퇴원 전 211.77 ng/mL로 증가하였다. 현재까지의 연구를 보면 OPN은 기관지폐렴이나 급성

호흡곤란 증후군과 같은 호중구 매개성 폐질환에서는 면역조작학적으로 그 발현이 기저치 이상으로 증가하지 않으나, 폐혈증이나 lipopolysaccharide (LPS)와 같이 내독소에 노출되는 경우 혈중 OPN이 증가한다는 보고가 있다¹⁹. 이 환자에서는 기계환기 도중 발생한 폐렴으로 인해 폐손상이 초래되고 LPS 등에 노출됨으로써 OPN 농도가 상승하였을 것으로 추측할 수 있다.

최근 다양한 악성 종양의 예후 예측인자로서 OPN의 의의에 대한 연구들이 발표된 바 있는데^{10,11,20} 호흡기분야에서 Donati 등¹⁰은 1기 비소세포폐암 환자에 있어 OPN의 발현이 높은 환자가 예후가 나쁘다고 보고하면서, 암 치료에 있어 OPN이 표적치료대상이 될 수 있음을 보고하였다. Brown 등¹²은 외부환경과 교통하는 많은 내장 상피조직에서 OPN이 발견되며, 폐에서는 기관지 원주 상피세포와 점액샘 상피세포에서 발견되나 기관지 과민성이나 염증에 있어서는 그 역할이 명확하지 않다고 하였으며, 또한 흡연자와 비흡연자의 폐포대식세포를 이용한 연구에서 흡연자인 경우 비흡연자와 구분되는 특징적인 대식세포 유전자 발현이 관찰됨을 통해 흡연관련 질환의 발생에 있어서 OPN 매개체로서의 가능성이 보고된 바 있다²¹⁻²⁴. 그러나 현재까지도 만성 기도염증이나 알레르기 질환에 있어서 OPN의 역할에 대한 자료나 연구가 부족한 실정이다.

이번 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있는데 첫 번째는 일개 병원에서 적은 수의 환자를 대상으로 짧은 기간 동안 연구를 시행했다는 점이며 두 번째로는 급성 악화군의 혈액채취 시기가 적절했는가 하는 점이다. 급성 악화 상태의 환자가 임상적으로 호전되어 퇴원을 하더라도 이 상태가 안정된 상태라 보기 어려우므로 퇴원 후 외래에서 어느 정도 경과관찰기간을 가진 후 다시 혈액채취를 하여 OPN 혈중 농도를 측정하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 마지막으로 조직에서의 발현이 아닌 혈청에서의 OPN 농도만을 측정하였다는 점이다.

결론적으로 본 연구는 만성 폐쇄성 폐질환환자에서 혈중 OPN의 농도가 건강 대조군에 비해 높게 나타났으며, 급성 악화 시에 더욱 증가하고, 임상적으로 호전된 이후 감소하는 경향을 보여주었다. 이러한 결과로 볼 때 만성 폐쇄성 폐질환에 있어 OPN의 혈중 농도가 생물학적 지표로 사용될 가치가 있을 것으로 생각된다. OPN이 급성 악화의 어떠한 병태생리에 작용하는 지는 추후 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

- O'Regan A. The role of osteopontin in lung disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14:479-88.
- Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science* 2000;287:860-4.
- Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D, Bernard CC, Rittling SR, Denhardt DT, et al. The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science* 2001;294:1731-5.
- Liaw L, Birk DE, Ballas CB, Whitsitt JS, Davidson JM, Hogan BL. Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (spp1). *J Clin Invest* 1998; 101:1468-78.
- Trueblood NA, Xie Z, Communal C, Sam F, Ngoy S, Liaw L, et al. Exaggerated left ventricular dilation and reduced collagen deposition after myocardial infarction in mice lacking osteopontin. *Circ Res* 2001;88:1080-7.
- Woodruff PG, Koth LL, Yang YH, Rodriguez MW, Favoreto S, Dolganov GM, et al. A distinctive alveolar macrophage activation state induced by cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1383-92.
- King TE Jr, Savici D, Campbell PA. Phagocytosis and killing of *Listeria monocytogenes* by alveolar macrophages: smokers versus nonsmokers. *J Infect Dis* 1988; 158:1309-16.
- Weber GF, Cantor H. The immunology of Eta-1/osteopontin. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996;7:241-8.
- Furger KA, Menon RK, Tuck AB, Bramwell VH, Chambers AF. The functional and clinical roles of osteopontin in cancer and metastasis. *Curr Mol Med* 2001;1:621-32.
- Donati V, Boldrini L, Dell'Omodarme M, Prati MC, Faviana P, Camacci T, et al. Osteopontin expression and prognostic significance in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:6459-65.
- Chambers AF, Wilson SM, Kerkvliet N, O'Malley FP, Harris JF, Casson AG. Osteopontin expression in lung cancer. *Lung Cancer* 1996;15:311-23.
- Brown LF, Berse B, Van de Water L, Papadopoulos-Sergiou A, Perruzzi CA, Manseau EJ, et al. Expression and distribution of osteopontin in human tissues: widespread association with luminal epithelial surfaces. *Mol Biol Cell* 1992;3:1169-80.
- Nau GJ, Guilfoile P, Chupp GL, Berman JS, Kim SJ, Kornfeld H, et al. A chemoattractant cytokine associated with granulomas in tuberculosis and silicosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:6414-9.
- O'Regan AW, Hayden JM, Body S, Liaw L, Mulligan N, Goetschkes M, et al. Abnormal pulmonary granuloma formation in osteopontin-deficient mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2243-7.
- Miyazaki Y, Tashiro T, Higuchi Y, Setoguchi M, Yamamoto S, Nagai H, et al. Expression of osteopontin in a macrophage cell line and in transgenic mice with pulmonary fibrosis resulting from the lung expression of a tumor necrosis factor-alpha transgene. *Ann N Y Acad Sci* 1995;760:334-41.
- Takahashi F, Takahashi K, Okazaki T, Maeda K, Ienaga H, Maeda M, et al. Role of osteopontin in the pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:264-71.
- Pardo A, Gibson K, Cisneros J, Richards TJ, Yang Y, Becerril C, et al. Up-regulation and profibrotic role of osteopontin in human idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med* 2005;2:e251.
- Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
- Madsen KM, Zhang L, Abu Shammat AR, Siegfried S, Cha JH. Ultrastructural localization of osteopontin in the kidney: induction by lipopolysaccharide. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1043-53.
- Furger KA, Menon RK, Tuck AB, Bramwell VH, Chambers AF. The functional and clinical roles of osteopontin in cancer and metastasis. *Curr Mol Med* 2001;1:621-32.
- Schneider DJ, Lindsay JC, Zhou Y, Molina JG, Blackburn MR. Adenosine and osteopontin contribute to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *FASEB J* 2010;24:70-80.
- Rittling SR, Denhardt DT. Osteopontin function in pathology: lessons from osteopontin-deficient mice. *Exp Nephrol* 1999;7:103-13.
- Ham HS, Lee HY, Lee SJ, Cho YJ, Jung YY, Kim HC, et al. Relationship between systemic inflammatory marker, oxidative stress and body mass index in stable COPD patient. *Tuberc Respir Dis* 2006;61:330-8.
- MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:50-60.