

Fibulin-5与肿瘤关系的研究进展

张峥皓, 岳根全*

内蒙古医科大学附属医院泌尿外科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)在组织分化和器官发育中起关键作用。其通过细胞-基质和细胞之间的相互作用为周围细胞提供结构支持。作为基质细胞糖蛋白的一员, 纤维蛋白5 (Fibulin-5, FBLN5) 存在于弹性蛋白表达丰富的组织中, 参与维持基底膜、弹性纤维和疏松结缔组织的结构完整性与稳定。在当前的研究中, 多数学者表示FBLN5表达水平的改变与许多肿瘤的进展相关, 此外, FBLN5的表达水平也会影响细胞的生长, 转移以及患者的预后。其可能成为一个良好的早期诊断和判断预后的指标。本文现就FBLN5的结构、功能和作用机理作一综述。

关键词

纤维蛋白5, 细胞外基质, 上皮-间质转化, 肿瘤发生, 血管生成

Advances in the Study of the Relationship between Fibulin-5 and Tumours

Zhenghao Zhang, Genquan Yue*

Department of Urology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 21st, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

The extracellular matrix plays a key role in tissue differentiation and organ development. It provides structural support to surrounding cells through cell-matrix and cell-cell interactions. As a member of matrix cell glycoproteins, fibronectin-5 is present in elastin-expressing-rich tissues and is involved in maintaining the structural integrity and stability of basement membranes, elastic fibres and loose connective tissues. In the current study, most scholars indicated that altered

*通讯作者。

FBLN5 expression levels are associated with the progression of many tumours, and in addition, FBLN5 expression levels affect cell growth, metastasis, and patient prognosis. It may become a good indicator for early diagnosis and judgement of prognosis. In this paper, we now review the structure, function and mechanism of action of FBLN5.

Keywords

Fibulin-5, Extracellular Matrix, Epithelial-Mesenchymal Transition, Tumorigenesis, Angiogenesis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

恶性肿瘤是一种严重危害人类健康的重大公共健康问题。据美国肿瘤学会于 2023 年公布的世界癌症相关数据显示, 大约有 195.83 万例新发癌症患者, 60.98 万例肿瘤患者死亡[1]。随着高龄人口持续提升、工业化和城市化的快速发展, 以及慢性感染、不利于健康的生活方式、环境暴露等多种致癌风险因素的不断增多, 使我国癌症负担也随之增加[2]。2019 年由国家癌症中心公布的数据可见, 我国癌症新发恶性肿瘤病例约 406.40 万例, 死亡病例约 241.35 万例[3]。在过去的几十年里, 癌症的发病率和死亡率逐年稳步上升, 使得在治疗方面投入巨大, 当前癌症防控形式依然不容乐观。癌症的诊断和治疗突出一个“早”字, 对改善癌症患者生存率至关重要; 因此亟需探寻高特异性高敏感性的肿瘤标记物。当前多数学者认为 FBLN5 在肿瘤发展中起重要作用, 研究证实其在多种肿瘤中表达异常, 并与肿瘤细胞的增殖, 侵袭和患者预后密切相关, 是潜在的诊断和治疗靶点。本研究就 FBLN5 的结构和功能特性及其在癌症中的作用机理作一综述。

2. 细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)

肿瘤细胞存在和发展的复杂环境叫肿瘤微环境, 包括细胞和非细胞组分两部分。而肿瘤细胞的存活部分取决于其是否有能力将细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)转化为肿瘤微环境[4]。ECM 是为周围细胞提供结构支架的非细胞组分, 同时还参与调节细胞内和细胞间的通讯、分化、和维持稳态所需的关键生化支持[5]。ECM 其在组成和功能方面是丰富多样的, 其分子组分包括蛋白聚糖和纤维蛋白, 如胶原、纤连蛋白、弹性蛋白、纤层蛋白和纤蛋白; 而其功能体现在维持组织分化、胚胎期器官发育和成年组织微环境的正常发育与稳定; 而 ECM 调节细胞增殖和肿瘤发生则与相互作用的纤维蛋白密不可分[6][7]。实际上, ECM 在肿瘤发生发展中扮演着重要角色, 其是高度混乱的可促进恶性细胞的生长和扩散[8]。然而, 不同的 ECM 组分可以通过尚未完全阐明的机制充当促肿瘤或抗肿瘤因子, 并且纤维蛋白在肿瘤发生中展现了这种双重功能[9]。纤维蛋白(Fibulins)家族包括纤维蛋白 1~7, 广泛存在于 ECM 中, 在疏松结缔组织、基底膜、弹性纤维的形成和稳定中发挥重要作用[10][11]。因为其 C-末端共享的球状纤维蛋白样结构域, 使得 Fibulin 蛋白不仅在组织框架中起作用, 还参与调节细胞粘附、增殖和迁移等细胞反应, 进而导致恶性肿瘤、血管及纤维化的发生[12]。根据模块的长度和结构, 可将纤维蛋白分为两个亚组; 第一亚组是长纤维蛋白, 由有形成二聚体的倾向的 Fibulin-1, -2 和-6 组成; 而第二亚组短纤维蛋白, 包含 Fibulin-3, -4, -5 和-7, 则以单体形式存在[5][13]。

3. FBLN5 (Fibulin-5, FBLN5)的结构与功能

FBLN5 (Fibulin-5)也称为 DANCE 或 EVEC, 位于 14q32.1, 属二类短 Fibulins [5], 于 1999 年被两个研究小组分离新的血管生长调节因子时鉴定得出[14] [15]。其主要存在于富含弹性纤维的组织, 如主动脉, 肾, 肺, 子宫, 成人心脏, 卵巢和结肠[16] [17]。它是含有 448 个氨基酸的杆状小分泌糖蛋白, 分子量 66 Kda。他包括两个结构模块, 一个是钙结合 EGF 样重复序列, 另一个是球形羧基末端纤维蛋白型结构[18] [19]。cbEGF 样结构域能够促进蛋白的稳定和蛋白间的相互作用, 是因为其以钙依赖的方式与弹力蛋白原(cGMP)结合。在第一个 cbEGF 样模序中有一个富含脯氨酸的插入序列。与其他纤维蛋白不同, FBLN5 含有整合素结合 Arg-Gly-Asp (RGD)基序, 其介导与整合素亚群结合, 包括 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 或 $\alpha 4\beta 1$, 参与细胞内信号传导继而影响细胞的生长、转移及黏附[9] [20]。Tang 等[21]研究了 FBLN5 作为肝细胞癌(HCC)细胞通过整合素转移的抑制因子的作用, 结果表明 FBLN5 通过整合素依赖的机制促进与纤连蛋白的粘附, 并减少肝癌细胞的侵袭。RGD 基序在鸡、小鼠和兔 FBLN5 蛋白中相对保守[22], 提示其可能在 FBLN5 的生物学功能中发挥重要作用。Yuan [23]等证实 LOXL1 (赖氨酰氧化酶样 1) (与 FBLN5 相互作用的蛋白质)在肝内胆管癌中通过 LOXL1-FBLN5/ $\alpha v\beta 3$ 整合素/FAK-MAPK 轴刺激血管生成, 这为癌症的转移提供了便利条件。说明 FBLN5 在促进癌细胞转移的过程中与 RGD 基序 - 整合素/MAPK 轴密切相关, 因此, 阻止 FBLN5 与整合素结合能够调控相关功能的发挥。研究表明[24] FBLN5 是弹性纤维形成过程中的关键蛋白。Eekhoff 等[5]通过构建纤维蛋白 5 因敲除小鼠模型(FBLN5^{-/-})证实了 Fibulin-5 敲除影响了小鼠肌腱中弹性纤维的组装, 同时也指出 FBLN5^{-/-}小鼠的显著表型反映了皮肤松弛的表型, 包括皮肤松弛、主动脉迂曲、肺气肿和盆腔器官脱垂。除了稳定弹性纤维外, FBLN5 以细胞类型特异性方式调节例如细胞增殖、迁移和侵袭等过程。另外, 在不同的肿瘤中 FBLN5 表达存在差异, 多数学者考虑这与细胞类型和环境密切相关。

4. FBLN5 与上皮间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transitions, EMT)

肿瘤细胞的迁移、浸润是导致肿瘤病人死亡的主要因素之一, 可见上皮间充质转化既是肿瘤进展的关键调控因素, 也是抗肿瘤药物研发的重要靶点[25]。上皮 - 间充质转化(EMT)指上皮细胞获得间充质性质的基础发育过程, 其中细胞粘附分子和细胞骨架的表达改变, 使细胞获得运动和侵袭性表型, 允许它们以高度动态和可塑性的方式在上皮和间充质状态之间转变。EMT 参与胚胎发育、炎症、纤维化、创伤愈合、癌症进展和其他生理和病理过程[26]。Chen [27]的研究指出, 沉默 FBLN5 基因导致 Wnt 通路的激活可能有助于驱动上皮 - 间质转化(EMT), 这是癌症转移的关键。在成纤维细胞与内皮细胞中 FBLN5 被证实是 TGF- β 的新型靶基因[21]。相关研究表明, FBLN5 显现出增强转化生长因子 β (TGF- β)对 EMT 的诱导作用和激活 EMT 的活性; 同时指出 FBLN5 对乳腺癌的发生发展起促进作用[28] [29]。在乳腺上皮细胞(MECs)中, TGF- β 刺激 FBLN5 的表达, 其上调通过 MMP 依赖性机制导致 MEC 侵袭和 EMT 的发生[28]。上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin)是 EMT 相关因子, 其减少标志着肿瘤细胞向外周组织扩散; 景[30]的研究表明, 前列腺癌细胞中 MMP-2、细胞周期素 D1 (Cyclin D1)蛋白表达降低是由于前列腺癌中 FBLN5 过表达所致。E-cadherin、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p21 蛋白表达增加, 而降低 FBLN5 水平则表现出相反的作用, 说明过表达 FBLN5 可能抑制 EMT 和细胞增殖, 阻止癌细胞的恶性行为。FBLN5 诱导激活 EMT 的活性参与肿瘤的生长与转移, 然而具体机制还需要进一步研究说明。

5. FBLN5 与肿瘤的发生发展

肿瘤的发生发展受复杂多变的因素影响, 近年来, 关于 FBLN5 与肿瘤关系之间的研究越来越丰富, 许多研究表明, FBLN5 作为肿瘤细胞生长的抑制剂或促进剂, 这在很大程度上取决于癌症类型和环境;

肿瘤微环境(Tumor-microenvironment TME)指的是肿瘤细胞及与之密切相关的各类细胞、细胞组成成分以及分泌因子存在的特殊细胞环境。这一环境的构成非常复杂, 主要囊括了外围的免疫细胞、血管、细胞外基质(ECM)、成纤维细胞、淋巴细胞、骨髓源性炎症细胞以及信号分子等[31] [32]。肿瘤细胞与 TME 之间的频繁互动可能会对癌症的发生和发展产生影响, 并在治疗反应中扮演了核心角色。目前, 肿瘤微环境成为了国内外学术研究领域竞相探讨的焦点话题[33]。FBLN5 在细胞微环境中增强细胞与细胞之间的粘附, 同时影响细胞行为。Heo [34]等研究指出 FBLN5 在卵巢癌中显著下调, 其诱导细胞周期停滞并调节细胞周期相关蛋白的表达, 从而抑制癌细胞的迁移和侵袭。同样的在膀胱癌、肺癌等癌症中观察到了 FBLN5 的抑制作用。Hu [35]等研究指出 FBLN5 在膀胱癌中下调, 作为肿瘤抑制基因, 抑制膀胱癌细胞的增殖和侵袭。曹[20]等人的研究给出了相同的结论; 其研究 FBLN5 基因沉默对膀胱癌细胞的影响, 结果表明 FBLN5 过表达使膀胱癌细胞株的增殖和迁移能力显著下降, 提示沉默 FBLN5 基因能够抑制膀胱癌细胞的增殖活性。但实验仍存在局限性: 有限的实验样本数量和研究范围使得许多研究存在问题, 还需要更进一步的实验研究和说明。Chen [27]在肺癌组织样本中发现 FBLN5 通过抑制细胞外信号调节激酶(ERK)以激活糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)来阻碍 Wnt/ β -连环蛋白信号传导, 这下调 β -连环蛋白并阻止其核积聚, 阻止 MMP-7 和 c-Myc 的表达及肺癌细胞侵袭和增殖。提示 Fibulin-5 在肺癌发生发展过程中起抑癌作用。杨[36]等人的研究给出了一致的结论, 在肺癌组织中 FBLN5 表达下调, 且与肺癌的生长和转移息息相关, 过表达 FBLN5 能抑制肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。Wang 等[37]通过构建小鼠胰腺癌实验模型, 发现 FBLN5 整合素结合域的改变导致肿瘤生长减缓和小鼠生存期延长。Topalovski [38]等通过构建小鼠 FBLN5 敲除模型验证了 FBLN5 在胰腺癌中的作用; FBLN5 缺失和突变小鼠显示胰腺肿瘤生长减少和存活增加, 提示 FBLN5 是小鼠胰腺癌的促发因子; 在肿瘤环境中, FBLN5 与整合素之间相互作用的丧失导致 ROS 水平增加而阻断肿瘤进展, 影响血管生成过程[9]。同样的 FBLN5 在乳腺癌、宫颈癌、胃癌和食管癌[28] [39] [40] [41]等癌症中同样发挥着促进作用。

综上所述, Fibulin-5 在不同的肿瘤组织中同样发挥着抑制癌症进展或促进癌症进展的作用且很大程度上依赖于环境, 并且可能涉及到 FBLN5 对血管的抑制作用。已有实验表明通过调控 FBLN5 表达水平能够有效的抑制肿瘤细胞的生长与转移, 然而具体的 FBLN5 在肿瘤中的机制尚未有明确的机制, 还需进一步实验研究。但不可否认的事实是 FBLN5 可能成为肿瘤早期诊断及预后的潜在标志物。

6. FBLN5 与血管生成

肿瘤的转移进展与恶性肿瘤细胞凋亡抵抗、无限增殖和新生血管形成等紧密相关。FBLN5 在发育和血管形成中表达较为活跃, 而在多数成体组织中表达水平显著下调。当有血管受损或其他病理条件下(如恶性肿瘤), FBLN5 会被重新激活而上调[20] [37] [42]。FBLN5 最基本的功能是参与弹性纤维的形成; FBLN5 是参与连续弹性蛋白(ELN)聚合物组装的重要一员, 可促进微纤维和 ELN 之间的相互作用[40]。因此, FBLN5 缺失(FBLN5^{-/-})小鼠主要表现为皮肤松弛、血管迂曲和肺气肿等; FBLN5^{-/-}小鼠也有血管出芽增加等表现, 表明 FBLN5 作为内源性血管生成抑制剂, 使血管保持静止状态[37] [40]。FBLN5 不仅在弹性纤维的形成是必需的, 而且在血管发育和重塑中发挥重要作用[41]。在血管损伤的小鼠中, FBLN5^{-/-}诱导血管重构, 表现为结构完整性的丧失, 并形成严重的新生内膜, 提示该蛋白在平滑肌细胞增殖和迁移中起抑制作用[43]。FBLN5 能够抑制内源性血管生成, 一方面可以拮抗血管内皮生长因子(VEGF)信号传导, 降低 VEGF 对内皮细胞刺激的影响和抑制血管生成[44] [45]。此外, 在肿瘤细胞增殖、迁移侵袭过程中 FBLN5 通过调控血管发挥重要影响因素[45]。小鼠 FBLN5 缺失(FBLN5^{-/-})实验验证了 FBLN5 作为血管生成抑制剂的作用及其在某些肿瘤的增殖、迁移和侵袭中的作用[38]。在一定程度上 FBLN5 对肿瘤发生的作用是环境依赖性的, 且可能与 FBLN5 对血管生成的抑制作用相关。Chen [4]等人发现, 在结肠

癌中, 当瞬态受体电位阳离子通道 V 亚家族成员 1 (TRPV1) 被 FBLN5 抑制时会加速癌细胞凋亡, 导致 ROS 释放在肿瘤组织内积聚。当 ROS 达到一定水平则可阻断肿瘤血管生成, 从而延缓了肿瘤的发展。在胰腺癌中[37], FBLN5 通过与纤维连接蛋白竞争整合素结合位点, 阻断活性氧的产生, 从而促进肿瘤进展, 导致血管生成和肿瘤生长增加。Yuan [23]等发现在肝内胆管癌中分泌的 LOXL1 和 FBLN5 相互作用, 暴露其 RGD 结构域, 同时与 $\alpha v \beta 3$ 整合素结合, 调节血管内皮细胞(VECs)中的 FAK 和 MAPK 信号通路, 从而刺激血管生成, 进而为癌细胞的转移创造了有利条件。总之, 上述实验表明 FBLN5 是血管生成抑制剂, 参与弹性纤维的形成, 血管受损重构等过程, 当 FBLN5 功能缺失导致不断血管生成是肿瘤的发生与进展原因之一。

7. FBLN5 与细胞周期

细胞周期(cell reproductive cycle)是由细胞分裂生成的新细胞所包含的一个完整的阶段, 即, 从第一次分裂结束之日起直至下一次分裂的最终阶段; 单一的细胞周期涵盖了间期与 M 期两个阶段[46]。无论是在病理条件下还是生理条件下, 细胞周期对于生物体的生长、发育、繁殖都有至关重要的作用[47]。细胞周期依赖的蛋白激酶(CDKS)与对应的细胞周期素(Cyclin)的相互作用是影响细胞增殖、分化、衰老和凋亡等一系列细胞周期参与的分子事件的启动与进行。此外, 细胞周期调控机制的核心是 CDKS [48]。FBLN5 能够通过特定的方式调控细胞增殖过程。Fibulin-5 在卵巢癌中表达显著下调, FBLN5 能够使细胞周期停滞并调节细胞周期相关蛋白的表达, 从而发挥抑癌作用使癌细胞进展和转移受阻。研究表明 Fibulin-5 过表达可诱导细胞周期停滞于 G2/M 期, 同时上调 G2/M 期阻滞期间 cyclin-B1、CDC2、CDC25C 的表达水平[33]。景[29]的研究也显示了 FBLN5 调控细胞增殖的作用, 过表达 FBLN5 能够导致细胞周期素 D1 蛋白表达水平下降, 增加细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p21 蛋白表达, 以此抑制细胞增殖。另外, 在水貂肺上皮细胞研究中 Fibulin-5 过表达抑制脱氧核糖核酸合成发挥抗增殖作用[49]。

可见, 在不远的将来, 靶向参与细胞周期不同阶段的蛋白在癌症治疗中的重要性不言而喻。然而能否实现通过调控细胞增殖来治疗肿瘤达到精准治疗, 还有待研究。

8. 结论

癌症转移性扩散是其最致命的特征, 同时也是癌症患者生存率低的主要原因。而肿瘤的扩散和转移受多种因素的影响包括肿瘤血管形成与 EMT 的发生, 这都为肿瘤的转移提供良好条件。鉴于上述 FBLN5 在各种肿瘤微环境中的功能, 其可能成为一个较好的早期诊断和判断预后的指标。越来越多的研究证明 FBLN5 在肿瘤发生发展中的作用, 未来需要明确 FBLN5 的上下游调节因子和信号通路, 以及在不同肿瘤中 FBLN5 表达水平不同的病理机制。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [2] Cao, W., Chen, H.D., Yu, Y.W., et al. (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [3] 张思维, 郑荣寿, 孙可欣, 等. 2016 年中国恶性肿瘤分地区发病和死亡估计: 基于人群的肿瘤登记数据分析[J]. *中国肿瘤*, 2023, 32(5): 321-332.
- [4] Chen, Y., Li, J., Jin, L., Lei, K., et al. (2019) Fibulin-5 Contributes to Colorectal Cancer Cell Apoptosis via the ROS/MAPK and Akt Signal Pathways by Downregulating Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 17838-17846. <https://doi.org/10.1002/jcb.29051>
- [5] Eekhoff, J.D., Steenbock, H., Berke, I.M., et al. (2021) Dysregulated Assembly of Elastic Fibers in Fibulin-5 Knockout

- Mice Results in a Tendon-Specific Increase in Elastic Modulus. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **113**, Article ID: 104134. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.104134>
- [6] Ikelle, L., Naash, M.I. and Al-Ubaidi, M.R. (2018) Role of Fibulins 2 and 5 in Retinal Development and Maintenance. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1074**, 275-280. https://doi.org/10.1007/978-3-319-75402-4_33
- [7] Chen, Z., Wang, Z., Chen, J. and Li, Z. (2018) Fibulin-5 Is Down-Regulated in Colorectal Cancer and Correlated with Clinicopathologic Characteristics. *Clinical Laboratory*, **64**, 25-31. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.170519>
- [8] Lu, P., Weaver, V.M. and Werb, Z. (2012) The Extracellular Matrix: A Dynamic Niche in Cancer Progression. *Journal of Cell Biology*, **196**, 395-406. <https://doi.org/10.1083/jcb.201102147>
- [9] Mohamedi, Y., Fontanil, T., Cobo, T., *et al.* (2019) Antitumor Potential of Fibulin-5 in Breast Cancer Cells Depends on Its RGD Cell Adhesion Motif. *Cellular Physiology & Biochemistry*, **53**, 87-100. <https://doi.org/10.33594/000000123>
- [10] Tian, W., Luo, Y., Tang, Y., Kong, Y., *et al.* (2023) Novel Implication of the Basement Membrane for Breast Cancer Outcome and Immune Infiltration. *International Journal of Biological Sciences*, **19**, 1645-1663. <https://doi.org/10.7150/ijbs.81939>
- [11] Bian, X., Yin, S., Yin, X., Fang, T., *et al.* (2023) Clinical and Biological Significances of FBLN5 in Gastric Cancer. *Cancers*, **15**, Article 553. <https://doi.org/10.3390/cancers15020553>
- [12] Yan, B., Hu, Y., Ma, T. and Wang, Y. (2018) IDH1 Mutation Promotes Lung Cancer Cell Proliferation through Methylation of Fibulin-5. *Open Biology*, **8**, Article ID: 180086. <https://doi.org/10.1098/rsob.180086>
- [13] Davila-Avila, N., Muñiz-Ruvalcaba, F.P., Hernandez-Zimbron, L.F., *et al.* (2020) Expression of Fibulin-2 and Fibulin-5 on Subretinal Fluid in Human Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Experimental Eye Research*, **194**, Article ID: 107992. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.107992>
- [14] Kowal, R.C., Richardson, J.A., Miano, J.M. and Olson, E.N. (1999) EVEC, A Novel Epidermal Growth Factor-Like Repeat-Containing Protein Upregulated in Embryonic and Diseased Adult Vasculature. *Circulation Research*, **84**, 1166-1176. <https://doi.org/10.1161/01.RES.84.10.1166>
- [15] Nakamura, T., Ruiz-Lozano, P., Lindner, V., *et al.* (1999) DANCE, A Novel Secreted RGD Protein Expressed in Developing, Atherosclerotic, and Balloon-Injured Arteries. *Journal of Biological Chemistry*, **274**, 22476-22483. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.32.22476>
- [16] Tsuda, T. (2018) Extracellular Interactions between Fibulins and Transforming Growth Factor (TGF)- β in Physiological and Pathological Conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 2787. <https://doi.org/10.3390/ijms19092787>
- [17] Schneider, R., Jensen, S.A., Whiteman, P., *et al.* (2010) Biophysical Characterisation of Fibulin-5 Proteins Associated with Disease. *Journal of Molecular Biology*, **401**, 605-617. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.06.039>
- [18] Winship, A.L., Rainczuk, K., Ton, A. and Dimitriadis, E. (2016) Fibulin-5 Localisation in Human Endometrial Cancer Shifts From Epithelial to Stromal with Increasing Tumour Grade, and Silencing Promotes Endometrial Epithelial Cancer Cell Proliferation. *Oncology Letters*, **12**, 651-657. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4650>
- [19] Tu, K., Dou, C., Zheng, X., *et al.* (2014) Fibulin-5 Inhibits Hepatocellular Carcinoma Cell Migration and Invasion by Down-Regulating Matrix Metalloproteinase-7 Expression. *BMC Cancer*, **14**, Article No. 938. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-938>
- [20] 曹贵华, 闫永吉, 陈骞, 等. Fibulin-5 基因沉默对人膀胱癌细胞 5637 增殖活力及迁移力的影响[J]. 华西医学, 2018, 33(4): 417-422.
- [21] Tang, J.C., Liu, J.H., Liu, X.L., Liang, X. and Cai, X.J. (2015) Effect of Fibulin-5 on Adhesion, Migration and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells via an Integrin-Dependent Mechanism. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 11127-11140. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11127>
- [22] Tang, J.C., Xie, A.Y. and Cai, X.J. (2014) [Diverse Functions of Fibulin-5 in Tumors]. *Molecular Biology*, **48**, 875-880. <https://doi.org/10.1134/S002689331406017X>
- [23] Yuan, R., Li, Y., Yang, B., Jin, Z., *et al.* (2021) LOXL1 Exerts Oncogenesis and Stimulates Angiogenesis through the LOXL1-FBLN5/ α V β 3 Integrin/FAK-MAPK Axis in ICC. *Nucleic Acids*, **23**, 797-810. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.01.001>
- [24] Manders, D.B., Kishore, H.A., Gazdar, A.F., *et al.* (2018) Dysregulation of Fibulin-5 and Matrix Metalloproteases in Epithelial Ovarian Cancer. *Oncotarget*, **9**, 14251-14267. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24484>
- [25] Eguchi, T., Csizmadia, E., Kawai, H., Sheta, M., *et al.* (2022) SCAND1 Reverses Epithelial-To-Mesenchymal Transition (EMT) and Suppresses Prostate Cancer Growth and Migration. *Cells*, **11**, Article 3993. <https://doi.org/10.3390/cells11243993>
- [26] Huang, Y., Hong, W. and Wei, X. (2022) The Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies of EMT in Tumor

- Progression and Metastasis. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 129. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01347-8>
- [27] Chen, X., Song, X., Yue, W., Chen, D., Yu, J., Yao, Z. and Zhang, L. (2015) Fibulin-5 Inhibits Wnt/ β -Catenin Signaling in Lung Cancer. *Oncotarget*, **6**, 15022-15034. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3609>
- [28] Lee, Y.H., Albig, A.R., Regner, M., et al. (2008) Fibulin-5 Initiates Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) and Enhances EMT Induced by TGF- β in Mammary Epithelial Cells via a MMP-Dependent Mechanism. *Carcinogenesis*, **29**, 2243-2251. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn199>
- [29] 冯星星, 吉奇, 李双莲, 等. FBLN-5 与肿瘤关系的研究进展[J]. 吉林医学, 2020, 41(7): 1707-1710.
- [30] 景变态, 刘倩. FBLN5 在前列腺癌组织中的表达及对前列腺癌细胞增殖、侵袭的影响[J]. 中国男科学杂志, 2023, 37(3): 59-63.
- [31] Spill, F., Reynolds, D.S., Kamm, R.D. and Zaman, M.H. (2016) Impact of the Physical Microenvironment on Tumor Progression and Metastasis. *Current Opinion in Biotechnology*, **40**, 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.02.007>
- [32] Del Prete, A., Schioppa, T., Tiberio, L., Stabile, H. and Sozzani, S. (2017) Leukocyte Trafficking in Tumor Microenvironment. *Current Opinion in Biotechnology*, **35**, 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.05.004>
- [33] Xiao, Y. and Yu, D. (2021) Tumor Microenvironment as a Therapeutic Target in Cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, **221**, Article ID: 107753. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107753>
- [34] Heo, J.H., Song, J.Y., Jeong, J.Y., et al. (2016) Fibulin-5 Is a Tumour Suppressor Inhibiting Cell Migration and Invasion in Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Pathology*, **69**, 109-116. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203129>
- [35] Hu, Z., Ai, Q., Xu, H., et al. (2011) Fibulin-5 Is Down-Regulated in Urothelial Carcinoma of Bladder and Inhibits Growth and Invasion of Human Bladder Cancer Cell Line 5637. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **29**, 430-435. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.06.004>
- [36] 杨晔, 党荣广, 张静, 等. 扣针蛋白 5 (FBLN5)在肺癌组织中表达及对肺癌细胞增殖, 迁移及侵袭的影响[J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(7): 1093-1099.
- [37] Wang, M., Topalovski, M., Toombs, J.E., et al. (2015) Fibulin-5 Blocks Microenvironmental ROS in Pancreatic Cancer. *Cancer Research*, **75**, 5058-5069. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0744>
- [38] Topalovski, M., Hagopian, M., Wang, M. and Brekken, R.A. (2016) Hypoxia and Transforming Growth Factor β Cooperate to Induce Fibulin-5 Expression in Pancreatic Cancer. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 22244-22252. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.730945>
- [39] Xiao, W., Zhou, S., Xu, H., et al. (2022) [Corrigendum] Nogo-B Promotes the Epithelial-Mesenchymal Transition in HeLa Cervical Cancer Cells via Fibulin-5. *Oncology Reports*, **47**, Article No. 100. <https://doi.org/10.3892/or.2022.8311>
- [40] Claus, S., Fischer, J., Mégarbané, H., et al. (2008) A P.C217R Mutation in Fibulin-5 from Cutis Laxa Patients Is Associated with Incomplete Extracellular Matrix Formation in a Skin Equivalent Model. *Journal of Investigative Dermatology*, **128**, 1442-1450. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701211>
- [41] 周锐. Fibulin-5 基因在人食管癌中的表达、作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [42] 何恒, 虞玉存, 何咏, 等. Fibulin-5 对膀胱癌细胞克隆形成能力及细胞中 ROS、MMPs 水平的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(8): 1308-1314.
- [43] Mahajan, D., Kancharla, S., Kolli, P., et al. (2021) Role of Fibulins in Embryonic Stage Development and Their Involvement in Various Diseases. *Biomolecules*, **11**, Article 685. <https://doi.org/10.3390/biom11050685>
- [44] Chan, W., Ismail, H., Mayaki, D., et al. (2016) Fibulin-5 Regulates Angiopoietin-1/Tie-2 Receptor Signaling in Endothelial Cells. *PLOS ONE*, **11**, e0156994. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156994>
- [45] Karanis, M., Koksals, H., Ates, E., et al. (2019) Clinical Importance of Fibulin-5 Immunohistochemical Staining in Breast Lesions. *Polish Journal of Pathology*, **70**, 259-263. <https://doi.org/10.5114/pjp.2019.93127>
- [46] Jamasbi, E., Hamelian, M., Hossain, M.A. and Varmira, K. (2022) The Cell Cycle, Cancer Development and Therapy. *Molecular Biology Reports*, **49**, 10875-10883. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07788-1>
- [47] Gérard, C., Tyson, J.J., Coudreuse, D. and Novák, B. (2015) Cell Cycle Control by a Minimal Cdk Network. *PLOS Computational Biology*, **11**, e1004056. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004056>
- [48] 王凡, 张菁菁, 赵新军, 等. 模型化研究药物小分子阻滞细胞周期[J]. 原子与分子物理学报, 2024, 41(5): 9-16.
- [49] Schiemann, W.P., Blobe, G.C., Kalume, D.E., Pandey, A. and Lodish, H.F. (2002) Context-Specific Effects of Fibulin-5 (DANCE/EVEC) on Cell Proliferation, Motility, and Invasion. Fibulin-5 Is Induced by Transforming Growth Factor-Beta and Affects Protein Kinase Cascades. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 27367-27377. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200148200>