

综述

THBS2对恶性肿瘤侵袭、转移的调控作用

王婷婷¹, 乔媛¹, 张婧萱¹, 宝莹娜^{1,2*}¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 呼和浩特 010000; ²内蒙古医科大学附属医院放疗科, 呼和浩特 010000

摘要: 血小板反应蛋白2(thrombospondins 2, THBS2)是一种钙结合、二硫键连接的同源三聚体糖蛋白, 可由间质成纤维细胞、免疫细胞等多种细胞分泌, 广泛分布于许多组织的细胞外基质中。THBS2在多种恶性肿瘤中异常表达, 通过与细胞表面受体、细胞外基质蛋白和生长因子结合, 参与血管生成、细胞黏附、细胞骨架组织、细胞凋亡和细胞运动等多种生物学功能, 与肿瘤增殖、侵袭、迁移、凋亡、细胞周期等密切相关。本文对近年来THBS2调控肿瘤侵袭转移的研究进展进行综述, 系统分析THBS2调控肿瘤侵袭转移的分子机制, 旨在为肿瘤的治疗提供新的思路 and 方案。

关键词: THBS2; 恶性肿瘤; 侵袭; 转移

Regulation of malignant tumor invasion and metastasis by THBS2

WANG Tingting¹, QIAO Yuan¹, ZHANG Jingxuan¹, BAO Yingna^{1,2*}¹The First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China;²Department of Radiotherapy, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China)

Abstract: Thrombospondins 2 (THBS2) is a homotrimer glycoprotein with calcium binding and disulfide bond, which can be secreted by mesenchymal fibroblasts, immune cells and other cells and widely distributed in the extracellular matrix of many tissues. Its abnormal expression in a variety of malignant tumors is closely related to tumor proliferation, invasion, migration, apoptosis, cell cycle and other biological functions by combining with cell surface receptors, extracellular matrix proteins and growth factors. In this paper, the research progress of THBS2 regulating tumor invasion and metastasis in recent years is reviewed, and the molecular mechanism of THBS2 regulating tumor invasion and metastasis is systematically analyzed, so as to provide new ideas and schemes for tumor treatment.

Key Words: THBS2; malignant tumor; invasion; metastasis

恶性肿瘤的侵袭、转移是指肿瘤细胞在病人体内由原发部位向远处播散, 抵达继发组织或器官后得以继续增殖生长, 形成与原发肿瘤相同性质的继发肿瘤的全过程^[1]。肿瘤转移是恶性肿瘤患者死亡的主要原因^[2], 90%以上的恶性肿瘤相关死亡

是由转移引起的, 发生转移的患者5年生存率明显低于局部癌症患者^[3]。恶性肿瘤的侵袭、转移是一个多基因参与和多步骤调控的复杂过程^[4]。

血小板反应蛋白(thrombospondins, THBSs)家族是一组细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)蛋

收稿日期: 2024-04-07

基金项目: 内蒙古医科大学面上项目(YKD2021MS032)

第一作者: E-mail: tingtinking@163.com

*通信作者: E-mail: baoyingnaq@126.com

白^[5], 包括THBS1、THBS2、THBS3、THBS4和软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP, 也称为THBS5)^[6]。根据它们的分子结构, 这五种THBSs被分为两组^[7]。第一组包括THBS1和THBS2; 另一组由三种五聚体蛋白组成, 即THBS3、THBS4和THBS5。研究表明, THBSs参与组织重塑、血管生成和肿瘤形成等多种生物学过程^[8,9]。THBS2主要在成纤维细胞中表达^[10], 介导细胞间和细胞间与基质间的相互作用, 并与细胞生成、黏附、迁移、凋亡和血管生成有关^[11]。THBS2可以通过影响血管生成、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、细胞外基质重塑等方式来调控恶性肿瘤的迁移与侵袭(图1)。本文就THBS2对恶性肿瘤侵袭、转移的调控作用进行综述。

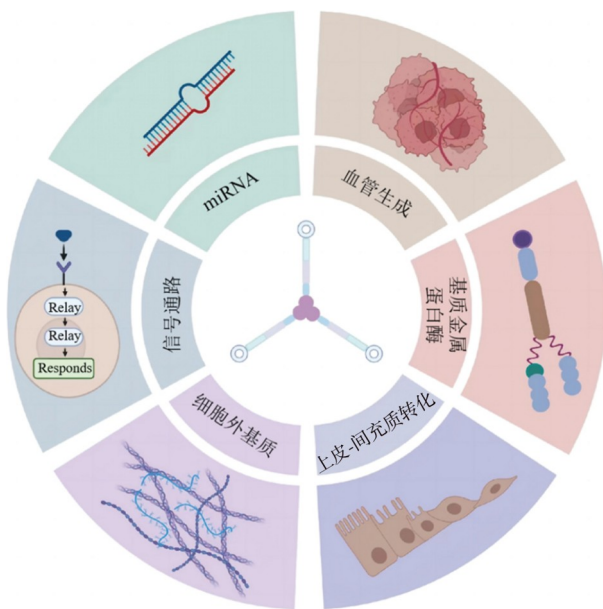


图1 THBS2通过不同途径调控恶性肿瘤的迁移与侵袭

1 THBS2作为内源性血管生成抑制剂影响肿瘤侵袭、转移

癌细胞从肿瘤原发部位扩散到其他部位的主要途径是血管生成。肿瘤由于迅速扩张而缺氧, 缺氧的肿瘤微环境刺激血管生成。新生血管通过促进氧气和营养物质的运输来支持肿瘤细胞的存活、生长和增殖。当肿瘤细胞发展出更具侵袭性的表

型时, 会继续诱导血管生成, 使得肿瘤细胞能够通过血液循环侵袭和转移到远处组织^[12]。THBS2是血管生成的内源性抑制剂^[13], 其表达水平的改变可以影响肿瘤的侵袭与转移。

在肺癌和乳腺癌中, 反式激活反应RNA结合蛋白2(trans-activation-responsive RNA-binding protein 2, TARBP2)通过双链RNA结合域结合位于THBS2 mRNA 3'UTR的茎环结构, 使THBS2 mRNA去稳定, 从而直接下调THBS2的mRNA水平, 导致肿瘤血管生成失衡, 促进肺癌和乳腺癌的迁移和侵袭^[14]。用NanoString nCounter对胰腺癌异种移植肿瘤模型中THBS2的mRNA水平进行定量分析发现, THBS2 mRNA在细胞质基质中高表达, 且音猬因子(sonic hedgehog, SHH)通过减少胰腺癌基质细胞中THBS2的表达间接刺激胰腺癌血管生成, 进而促进胰腺癌的侵袭和转移^[15]。在肝内胆管细胞癌中, THBS2连同THBS1和色素上皮衍生因子共同作用, 一方面减少血管形成, 另一方面促进肿瘤相关淋巴管生成, 导致胰腺癌的迁移和侵袭^[13]。同样, 在肝内胆管细胞癌中, Corbella等^[16]证实, THBS2促进血管内皮细胞分化为淋巴样表型, 有助于肝内胆管癌细胞通过淋巴网络转移扩散, 并通过相关表型实验证实了其对细胞增殖、集落形成以及迁移和侵袭的促进作用。由此可见, THBS2在恶性肿瘤中可以通过调控血管生成促进转移的发生。

2 THBS2调控上皮-间充质转化影响肿瘤的侵袭、转移

在血管生成过程中, 并非所有癌细胞都具有进入脉管系统并存活的能力, 为了成功转移, 癌细胞通过“劫持”EMT进程获得干细胞特性和侵袭性^[17]。在EMT过程中, 细胞极性和细胞骨架均会改变^[18], 上皮标记物E-钙黏蛋白表达下调, 而间充质标记物N-钙黏蛋白和Snail表达上调^[19], 且肌动蛋白皮层的细胞骨架发生重组, 使细胞动态伸长和运动^[20]。

有研究表明, THBS2可以通过调控EMT促进胃癌的侵袭和转移。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)可诱导胃癌细胞AGS发生EMT^[21]。一项研究证实, 发生EMT的胃癌细胞中

THBS2、抑瘤素M受体和血清几丁质酶3样蛋白1显著上调,因此,认为THBS2通过诱导EMT促进了胃癌的迁移与侵袭^[22]。在人结直肠癌和胃癌细胞中,THBS2的敲低减弱了癌细胞迁移。这表明,THBS2可以促进结直肠癌细胞的迁移。此外,GSCALite分析显示,THBS2对EMT有强烈激活作用。将THBS2敲低能够上调上皮标记E-钙黏蛋白的表达,下调波形蛋白的表达。在使用TCGA对胃癌、结肠癌和胰腺癌进行队列相关性分析后发现,THBS2与E-钙黏蛋白和Claudin-7成负相关,而THBS2与N-钙黏蛋白、波形蛋白、TWIST1以及Snail1的表达水平正相关。这些结果说明,THBS2通过增强EMT来促进肿瘤转移^[6]。然而,也有研究认为,抑制THBS2会促进胃癌的上皮-间充质转化过程,实验证明了长链非编码RNA LINC01235-TWIST2反馈环通过抑制THBS2促进胃癌的上皮-间充质转化,促进了胃癌的迁移与侵袭^[23]。

在乳腺癌研究中观察到,敲低THBS2后细胞形态变圆,上皮细胞标记物E-钙黏蛋白表达升高,间充质标记物波形蛋白表达降低,说明THBS2促进了乳腺癌发生EMT。有研究证实其机制为CCAAT增强子结合蛋白B(CCAAT enhancer binding protein beta, CEBPB)通过促进miR-29a-3p转录而负调节THBS2表达,或通过抑制B3GALTL的转录影响O-岩藻糖基化。此外,CEBPB/THBS2/PI3K/AKT通路能够促进乳腺癌迁移、侵袭和EMT^[24]。

尽管大家一致认为,THBS2通过调控EMT影响了恶性肿瘤的迁移与侵袭,但THBS2对EMT过程是促进还是抑制尚存在争议,其具体机制仍有待研究。

3 THBS2调控MMPs促进肿瘤侵袭、转移

EMT代表了癌细胞获得运动性和迁移能力的生物学过程,该过程中最重要的效应分子是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)。MMPs家族包含24个锌依赖性内肽酶成员,该家族的成员可以催化蛋白质水解,进而促进ECM分解^[25]。MMPs通过降解ECM成分和释放细胞表面结合的细胞因子、生长因子等来影响组织完整性,在肿瘤生长、局部浸润和癌症转移过程中起到重要作用^[26]。在骨肉瘤中,THBS2通过与整合素

$\alpha v \beta 3$ 之间的相互作用,激活PLC β /PKC α /c-Src信号通路,随后激活NF- κ B信号传导,增加了MMP-9的表达并刺激人骨肉瘤细胞的迁移,进而促进细胞的迁移和凋亡^[27]。另一项关于THBS2的泛癌分析显示,THBS2通过激活MMP-2促进胰腺癌和胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[11]。以上研究结果表明,THBS2通过促进MMPs的表达促进了肿瘤的侵袭、转移。

4 THBS2参与细胞外基质重塑从而促进肿瘤侵袭转移

MMPs是ECM的主要成分,共同参与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的重塑^[28]。ECM是一个复杂的结构,包含胶原蛋白、糖胺聚糖、酶和糖蛋白等各种大分子。ECM重塑是一个动态过程,在这个过程中,细胞改变ECM成分的丰度和结构,以支持其自身的活动,ECM重塑常发生在肿瘤发生、发展过程中,以促进肿瘤进展^[6]。THBS2是介导细胞与ECM相互作用的基质细胞糖蛋白^[13],是一种ECM修饰酶^[29]。一项关于CD133⁺肝癌干细胞的研究显示,THBS2可以通过ECM重塑促进肝细胞肝癌的迁移与侵袭^[29]。一项71例结直肠癌患者的回顾性队列研究发现,肿瘤-基质比是结直肠癌一个重要的独立预后因素,并发现各个肿瘤-基质比组之间的不同主要与ECM重塑、炎症、代谢和细胞分化有关。与间质少的肿瘤相比,间质多的肿瘤的ECM被活化,其活化的肿瘤微环境中THBS2以及多种胶原基因出现上调^[30]。因此,THBS2通过参与细胞外基质重塑促进了肿瘤的侵袭、转移。

5 THBS2调控MAPK信号通路促进肿瘤侵袭、转移

MAPK是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可被生长因子、细胞因子、胰岛素和环境因素在内的多种细胞外刺激激活。目前,已经观察到,MAPK通路的组成部分既可以调节肿瘤细胞的行为,也可以在恶性肿瘤发病过程中调节肿瘤微环境中周围正常基质细胞的行为^[31]。传统MAPK信号通路的关键分子包括c-Jun氨基末端激酶(c-Jun-terminal kinase, JNK)、p38 MAPK和细胞外信号调节激酶,它们有多种亚型^[32]。有研究表明,THBS2可以通过调控MAPK信号通路促进肿瘤侵袭转移。胰腺癌中

TGF- β 1-THBS2-整合素 α v β 3/CD36-MAPK级联反应形成复杂的反馈回路,介导胰腺癌细胞-癌症相关成纤维细胞的相互作用^[33]。在胃癌中,一项关于血清THBS2联合CA19-9在胃癌早期诊断中的临床价值的研究显示,THBS2可能通过调节MAPK和Wnt信号通路在胃癌中发挥重要作用^[34]。综上所述,THBS2通过MAPK这一通路促进了肿瘤的侵袭与转移。

6 THBS2通过与miRNA的相互作用影响肿瘤的侵袭、转移

MiRNA是一类内源性的小非编码RNA,通过识别靶基因mRNA的3'非翻译区(UTR)互补序列导致靶基因翻译被抑制或mRNA降解^[35]。MiRNA是调节转录后基因表达的小非编码RNA,在多种生理或病理条件下的生物过程中发挥重要作用,并可以通过靶向癌基因、抑癌基因或转移基因来调节上皮-间充质转化以及通过肿瘤微环境和外泌体调控癌症的转移^[36]。

肺癌研究显示,间充质干细胞衍生的细胞外囊泡可以将miR-598递送到非小细胞肺癌细胞中,miR-598特异性结合THBS2的mRNA以抑制其翻译过程,进而抑制了体外非小细胞肺癌细胞的增殖和迁移^[37]。环状RNA circ_0020123通过海绵化miR-590-5p来调控THBS2,促进非小细胞肺癌细胞增殖和迁移,抑制细胞凋亡^[38]。Circ_0079530也可以作为miR-584-5p的海绵体来减少miR-584-5p对其靶标THBS2的抑制作用,进而促进非小细胞肺癌的恶性进展^[39]。有研究还表明,THBS2可以通过依赖核因子- κ B受体活化因子配体的破骨细胞生成途径促进功能性破骨细胞的形成,也可以通过抑制miR-486-3p表达活化T细胞核因子c1(nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1, NFATc1)的核因子的反式激活促进破骨细胞的发生,进而促进肺癌的骨转移^[40]。而在胃癌中,研究人员证实,DLGAP1-AS1/miR-203a-3p/THBS2轴可以参与胃癌的进展^[41]。结直肠癌的研究同样证实,miR-203a-3p可以结合到THBS2的3'-非翻译区,下调THBS2表达,从而抑制结直肠癌的进展和转移^[42]。此外,在结直肠癌中,hsa-miR-199a-3p、hsa-miR-214-3p、hsa-miR-375通过与靶mRNA的种子区域结合

使其沉默,进而引起THBS2的差异表达,激活PI3K-AKT信号通路,最终促进结直肠癌的进展与侵袭、转移^[43]。肾细胞癌的研究显示,长链非编码RNA AGAP2-AS1可通过与miR-9-5p竞争性结合上调THBS2表达,进而激活PI3K/AKT信号通路并诱导巨噬细胞M2极化,促进了肾癌细胞的增殖、迁移与侵袭^[44]。在宫颈癌中,有研究表明,miRNA可以通过调节THBS2来调节宫颈癌的侵袭与转移,包括miR-214-3p、miR-1246、miR-93-5p^[45-48]。

以上研究表明,THBS2可以被多种miRNA调控进而影响肿瘤的侵袭、转移。

7 THBS2参与其他影响恶性肿瘤侵袭、转移的机制

除了上述THBS2影响肿瘤侵袭转移的相关机制之外,还有一些其他机制可以促进肿瘤的转移和侵袭。一项关于结直肠癌的研究表明,THBS2可通过与Toll样受体4相互作用提高HIF-1 α 的蛋白质水平,进而增强了结直肠癌细胞的糖酵解能力,促进结直肠癌细胞的增殖^[49]。另一项结直肠癌研究证实,THBS2过表达促进结直肠癌细胞生长、侵袭和迁移,而THBS2抑制对结直肠癌细胞发挥肿瘤抑制作用。THBS2敲低抑制了Wnt/ β -连环蛋白信号传导的活性。进一步研究发现,THBS2通过与 β -连环蛋白启动子中核苷酸-1756和-1473之间的序列间的位点结合来激活Wnt/ β -连环蛋白信号通路,进而促进CRC细胞增殖、侵袭和迁移^[50]。

8 结论与展望

恶性肿瘤的侵袭与转移是临床中恶性肿瘤患者主要的死亡原因之一。通过对以往研究的回顾总结,我们发现,THBS2对肺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结直肠癌、骨肉瘤、宫颈癌等癌症的侵袭、转移有重要的调控作用,其可以通过影响血管生成、EMT、细胞外基质重塑以及多条信号通路调控恶性肿瘤的迁移与侵袭(图2)。尽管多数学者认为,THBS2是促进肿瘤侵袭和转移的重要因素,但也有学者对此持不同看法。Zhou等^[14]和Bausch等^[15]认为,抑制THBS2促进了血管生成,进而促进了肿瘤的转移,即THBS2抑制肿瘤的侵袭、转移。这些相悖的研究结果可能与不

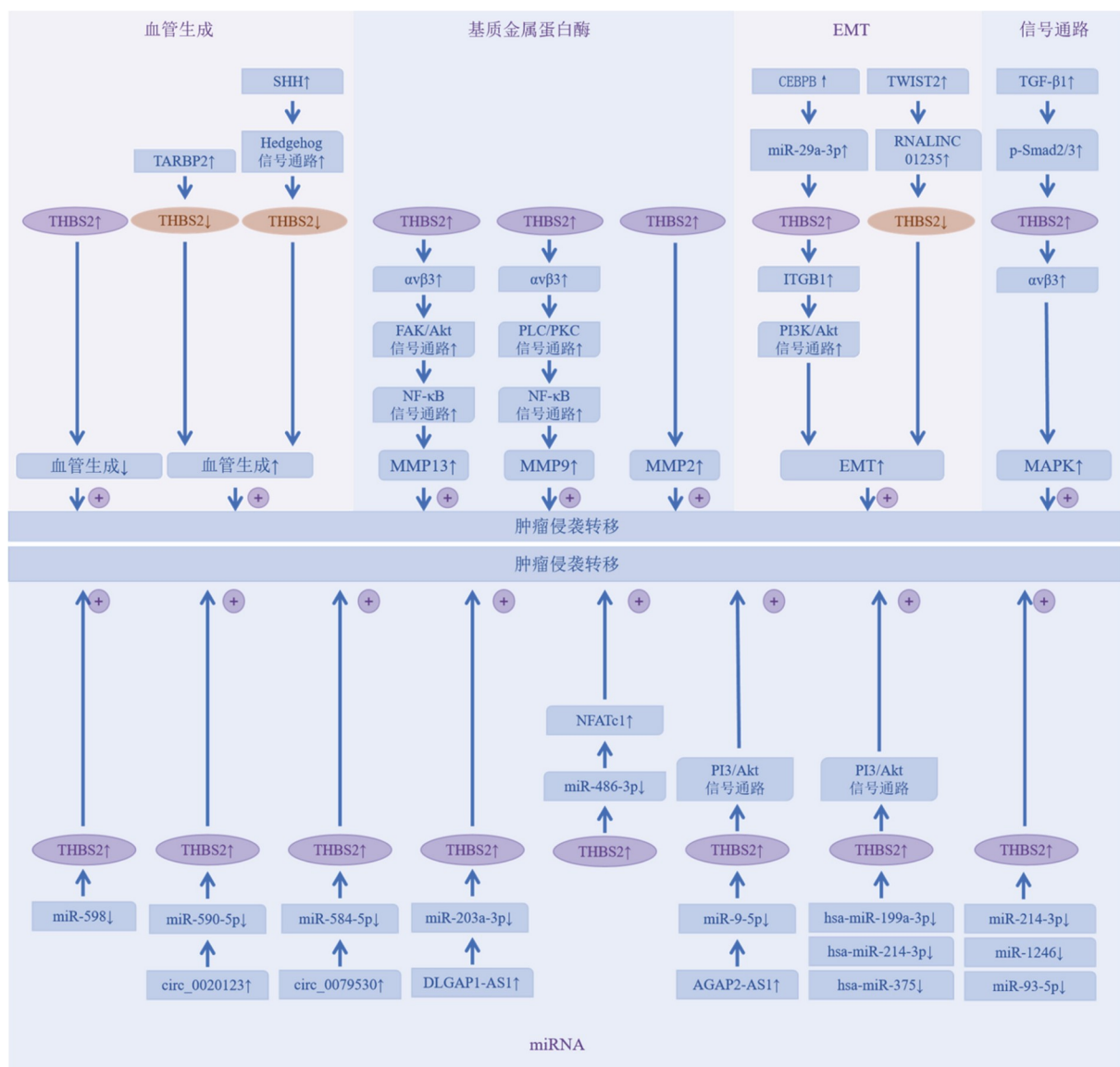


图2 THBS2在不同肿瘤中调控肿瘤转移与侵袭的机制

同癌细胞表达不同的血小板反应蛋白受体有关^[51],也可能存在一些目前尚未阐明的机制。总之,靶向THBS2的治疗有望解决临床中恶性肿瘤转移所带来的治疗难题,但我们仍需要更加深入的研究,将THBS2与影响恶性肿瘤转移的其他机制相结合,并辅以临床经验,最终找出一种真正可行且有效的治疗方式。综上所述,对THBS2在恶性肿瘤侵袭和转移中的作用仍值得我们从不同角度和方向进行探索。

参考文献

- [1] Jaafar L, Fakhoury I, Saab S, et al. StarD13 differentially regulates migration and invasion in prostate cancer cells. *Hum Cell*, 2021, 34(2): 607-623
- [2] Zhang G, Li M, Zhou D, et al. Loss of endothelial EMCN drives tumor lung metastasis through the premetastatic niche. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 446
- [3] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48
- [4] Liu G, Zhang Y, Huang Y, et al. PTPN6-EGFR protein complex: a novel target for colon cancer metastasis. *J Oncol*, 2022, 2022: 7391069
- [5] Jiao F, Hu X, Yin H, et al. Inhibition of c-Jun in AgRP neurons increases stress-induced anxiety and colitis susceptibility. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 50
- [6] Zhang C, Hu C, Su K, et al. The integrative analysis of

- thrombospondin family genes in pan-cancer reveals that THBS2 facilitates gastrointestinal cancer metastasis. *J Oncol*, 2021, 2021: 4405491
- [7] de Fraipont F, Nicholson AC, Feige JJ, et al. Thrombospondins and tumor angiogenesis. *Trends Mol Med*, 2001, 7(9): 401-407
- [8] Liu X, Xu D, Liu Z, et al. THBS1 facilitates colorectal liver metastasis through enhancing epithelial-mesenchymal transition. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(10): 1730-1740
- [9] Grunberg N, Pevsner-Fischer M, Goshen-Lago T, et al. Cancer-associated fibroblasts promote aggressive gastric cancer phenotypes via heat shock factor 1-mediated secretion of extracellular vesicles. *Cancer Res*, 2021, 81(7): 1639-1653
- [10] Cutler AA, Pawlikowski B, Wheeler JR, et al. The regenerating skeletal muscle niche drives satellite cell return to quiescence. *iScience*, 2022, 25(6): 104444
- [11] Liao X, Wang W, Yu B, et al. Thrombospondin-2 acts as a bridge between tumor extracellular matrix and immune infiltration in pancreatic and stomach adenocarcinomas: an integrative pan-cancer analysis. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 213
- [12] Liu ZL, Chen HH, Zheng LL, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 198
- [13] Carpino G, Cardinale V, Di Giamberardino A, et al. Thrombospondin 1 and 2 along with PEDF inhibit angiogenesis and promote lymphangiogenesis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*, 2021, 75(6): 1377-1386
- [14] Zhou M, Lu W, Li B, et al. TARBP2 promotes tumor angiogenesis and metastasis by destabilizing antiangiogenic factor mRNAs. *Cancer Sci*, 2021, 112(3): 1289-1299
- [15] Bausch D, Fritz S, Bolm L, et al. Hedgehog signaling promotes angiogenesis directly and indirectly in pancreatic cancer. *Angiogenesis*, 2020, 23(3): 479-492
- [16] Corbella E, Fara C, Covarelli F, et al. THBS1 and THBS2 enhance the in vitro proliferation, adhesion, migration and invasion of intrahepatic cholangiocarcinoma cells. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1782
- [17] Castaneda M, den Hollander P, Kuburich NA, et al. Mechanisms of cancer metastasis. *Semin Cancer Biol*, 2022, 87: 17-31
- [18] Carriere P, Calvo N, Novoa Díaz MB, et al. Role of SPARC in the epithelial-mesenchymal transition induced by PTHrP in human colon cancer cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 530: 111253
- [19] Park JH, Shin JM, Yang HW, et al. DNMTs are involved in TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transitions in airway epithelial cells. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3003
- [20] Paňková K, Rösel D, Novotný M, et al. The molecular mechanisms of transition between mesenchymal and amoeboid invasiveness in tumor cells. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(1): 63-71
- [21] Zhou J, Jiang H, Jiang H, et al. The ILEI/LIFR complex induces EMT via the Akt and ERK pathways in renal interstitial fibrosis. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 54
- [22] Abed Kahn mouei S, Baghaei K, Pakzad P, et al. The role of extracellular matrix proteins in gastric cancer development via epithelial-mesenchymal transition. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2020, 13(Suppl1): S139-S144
- [23] Tan YE, Xing Y, Ran BL, et al. LINC01235-TWIST2 feedback loop facilitates epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer by inhibiting THBS2. *Aging*, 2020, 12(24): 25060-25075
- [24] Qi L, Sun B, Yang B, et al. CEBPB regulates the migration, invasion and EMT of breast cancer cells by inhibiting THBS2 expression and O-fucosylation. *Hum Mol Genet*, 2023, 32(11): 1850-1863
- [25] Alaseem A, Alhazzani K, Dondapati P, et al. Matrix metalloproteinases: a challenging paradigm of cancer management. *Semin Cancer Biol*, 2019, 56: 100-115
- [26] Niland S, Riscanevo AX, Eble JA. Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 146
- [27] Liu J, Chen P, Chang T, et al. Thrombospondin-2 stimulates MMP-9 production and promotes osteosarcoma metastasis via the PLC, PKC, c-Src and NF- κ B activation. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12826-12839
- [28] Cooper J, Giancotti FG. Integrin signaling in cancer: mechanotransduction, stemness, epithelial plasticity, and therapeutic resistance. *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 347-367
- [29] Ng K, Shea QT, Wong T, et al. Chemotherapy-enriched THBS2-deficient cancer stem cells drive hepatocarcinogenesis through matrix softness induced histone H3 modifications. *Adv Sci*, 2021, 8(5): 2002483
- [30] Sandberg TP, Oosting J, van Pelt GW, et al. Molecular profiling of colorectal tumors stratified by the histological tumor-stroma ratio-increased expression of galectin-1 in tumors with high stromal content. *Oncotarget*, 2018, 9(59): 31502-31515
- [31] Kciuk M, Gielecińska A, Budzinska A, et al. Metastasis and mapk pathways. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3847
- [32] Liu W, Chen W, Hu M, et al. Bioinformatics analysis combined with molecular dynamics simulation validation to elucidate the potential molecular mechanisms of Jianshen Decoction for treatment of osteoporotic fracture. *Medicine*, 2023, 102(16): e33610

- [33] Nan P, Dong X, Bai X, et al. Tumor-stroma TGF- β 1-THBS2 feedback circuit drives pancreatic ductal adenocarcinoma progression via integrin α v β 3/CD36-mediated activation of the MAPK pathway. *Cancer Lett*, 2022, 528: 59-75
- [34] Li L, Dong J, Fu L, et al. Clinical value of serum thrombospondin-2 combined with CA19-9 in early diagnosis of gastric cancer. *J Oncol*, 2021, 2021: 2483964
- [35] Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(3): 143-159
- [36] Kim J, Yao F, Xiao Z, et al. MicroRNAs and metastasis: small RNAs play big roles. *Cancer Metastasis Rev*, 2018, 37(1): 5-15
- [37] Li X, Wu F. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles transfer miR-598 to inhibit the growth and metastasis of non-small-cell lung cancer by targeting THBS2. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 3
- [38] Wang L, Zhao L, Wang Y. Circular RNA circ_0020123 promotes non-small cell lung cancer progression by sponging miR-590-5p to regulate THBS2. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 387
- [39] Fang K, Deng Y, Yang P, et al. Circ_0079530 stimulates THBS2 to promote the malignant progression of non-small cell lung cancer by sponging miR-584-5p. *Histol Histopathol*, 2023, 38(6): 681-693
- [40] Wang M, Chao CC, Chen PC, et al. Thrombospondin enhances RANKL-dependent osteoclastogenesis and facilitates lung cancer bone metastasis. *Biochem Pharmacol*, 2019, 166: 23-32
- [41] Zu F, Han H, Sheng W, et al. Identification of a competing endogenous RNA axis related to gastric cancer. *Aging*, 2020, 12(20): 20540-20560
- [42] Qian Z, Gong L, Mou Y, et al. MicroRNA-203a-3p is a candidate tumor suppressor that targets thrombospondin 2 in colorectal carcinoma. *Oncol Rep*, 2019, 42(5): 1825-1832
- [43] Slattery ML, Mullany LE, Sakoda LC, et al. The PI3K/AKT signaling pathway: associations of miRNAs with dysregulated gene expression in colorectal cancer. *Mol Carcinog*, 2018, 57(2): 243-261
- [44] Xu P, Feng D, Wang J, et al. LncRNA AGAP2 antisense RNA 1 stabilized by insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3 promotes macrophage M2 polarization in clear cell renal cell carcinoma through regulation of the microRNA-9-5p/THBS2/PI3K-Akt pathway. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 330
- [45] Zhou Q, Dong J, Luo R, et al. MicroRNA-20a regulates cell proliferation, apoptosis and autophagy by targeting thrombospondin 2 in cervical cancer. *Eur J Pharmacol*, 2019, 844: 102-109
- [46] Du P, Lai YH, Yao DS, et al. Lentivirus media miR-1246 knockdown inhibits tumor growth and promotes apoptosis of SiHa cells. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2018, 53(7): 481-486
- [47] Sun XY, Han XM, Zhao XL, et al. MiR-93-5p promotes cervical cancer progression by targeting THBS2/MMPS signal pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(12): 5113-5121
- [48] Du P, Lai Y, Yao D, et al. Downregulation of microRNA-1246 inhibits tumor growth and promotes apoptosis of cervical cancer cells by targeting thrombospondin-2. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 2491-2499
- [49] Xu C, Gu L, Kuerbanjiang M, et al. Thrombospondin 2/Toll-like receptor 4 axis contributes to HIF-1 α -derived glycolysis in colorectal cancer. *Front Oncol*, 2020, 10: 557730
- [50] Qu H, Hasen G, Hou Y, et al. THBS2 promotes cell migration and invasion in colorectal cancer via modulating Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Kaohsiung J Med Scie*, 2022, 38(5): 469-478
- [51] Ramchandani D, Mittal V. Thrombospondin in tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1272: 133-147