

Latexin在人类疾病中的研究进展

李昌金, 顾昊煜, 郭志福*

(海军军医大学第一附属医院心血管内科, 上海 200433)

摘要: Latexin(LXN)是目前已知哺乳类动物中唯一的羧肽酶A(carboxypeptidase A, CPA)抑制剂, 参与蛋白质降解和代谢的调节。LXN最初被认为是一种发育中大鼠大脑外侧新皮质区域特异性的分子标记, 近年来发现, 其在肿瘤的发生、侵袭和转移中也发挥重要作用, 并与炎症、脂肪代谢、造血干细胞的更新与分化及心血管系统疾病密切相关。本文对近年来LXN的研究进展进行综述, 总结LXN在人类疾病中的作用机制及相关信号通路, 以期治疗相关疾病提供新的策略和药物靶点。

关键词: 羧肽酶A抑制剂; Latexin; 信号通路

Research progress of Latexin in human diseases

LI Changjin, GU Haoyu, GUO Zhifu*

(Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Latexin (LXN) is the only known mammalian carboxypeptidase A (CPA) inhibitor, which plays a regulatory role in protein degradation and metabolism. LXN was first discovered in the developing rat brain as a marker of the specification of discrete brain regions. Recent studies suggest that LXN also plays significant roles in oncogenesis, tumor migration, and tumor invasion, as well as inflammation, lipid metabolism, renewal and differentiation of hematopoietic stem cells, and cardiovascular diseases. This paper reviews the study progress of LXN, including mechanisms and signaling pathways of LXN related to human diseases, to provide new strategies and drug targets for the treatment.

Key Words: carboxypeptidase A inhibitor; Latexin; signaling pathway

Latexin(LXN)一词源于其最初被发现的部位——外侧(lateral)新皮质。LXN是目前已知哺乳动物中唯一的羧肽酶A(carboxypeptidase A, CPA)抑制剂, 全长222个氨基酸, 可抑制羧肽酶A1、羧肽酶A2和肥大细胞羧肽酶A, 而对羧肽酶B的抑制能力很弱。LXN最初发现于大鼠的外侧新皮质中, 参与神经干细胞的分化调控, 并被认为是发育中大鼠大脑外侧新皮质区域特异性的分子标记^[1-3]。

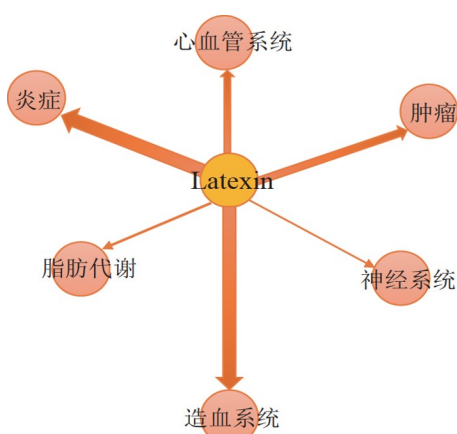
由于其蛋白酶抑制剂的特性, LXN可能参与蛋白质的降解和代谢, 但其作为CPA抑制剂的具体作用机制尚不明确。既往研究主要集中在LXN对肿瘤及神经系统的作用。近年来, LXN也被发现在胃肠道、造血和淋巴器官等组织和细胞中广泛表达, 与炎症、造血系统、心血管系统、脂肪代谢等诸多人类疾病密切相关^[2,4](图1)。本文总结了近五年LXN在不同疾病中的研究进展, 通过总结此

收稿日期: 2022-05-06

基金项目: 上海市优秀学术带头人计划(19XD1423600); 军委后保部保健专项(20BJZ11); 上海市“医苑新星”杰出青年医学人才培养资助计划(20224Z0007)

第一作者: E-mail: 16340700005@fudan.edu.cn

*通信作者: E-mail: guozhifu@126.com



注：箭头越粗代表研究数量越多

图1 近五年LXN相关研究领域

新兴领域来更好地理解LXN在不同疾病中发挥的作用，推动疾病分子治疗的创新。

1 Latexin与炎症

炎症作为机体对刺激的一种防御反应，是许多疾病的基本病理变化。而LXN在许多炎症中表达都会增加，如急性胰腺炎和肺部炎症^[5]，但其在炎症中的具体作用仍在探索。Aagaard等^[6]报道，脂多糖和集落刺激因子1可诱导小鼠巨噬细胞和肥大细胞高表达LXN，提示LXN可能参与了巨噬细胞相关的炎症反应。这一推断得到了You等^[7]的证实，他们发现，LXN可通过与核糖体蛋白亚单位3 (ribosomal protein 3, Rps3)结合从而抑制核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)的活性。而Rps3能与许多蛋白质相互作用，如NF- κ B、NF- κ B抑制蛋白 α (inhibitor of NF- κ B α , I κ B α)和 κ B抑制蛋白激酶 (inhibitor of κ B kinase, IKK)^[8-10]，提示LXN可能在NF- κ B信号通路中起关键作用。

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)通常伴随肠道促炎和抗炎信号通路的失衡。在IBD的发生发展过程中，多种炎症因子如白介素1 β 、白介素6和肿瘤坏死因子 α 等在NF- κ B的作用下表达升高。Li等^[11]的研究表明，LXN基因的缺失加重了葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎，表现为小鼠便血、肠黏膜损伤加重，而用于治疗IBD的药物全反式维甲酸可以诱导LXN蛋白的表达，从而减轻炎症反应。蛋白质组学结果显示，LXN能与E3泛素连接酶HECTD1和Rps3相互作用并形成功能复合

体。I κ B α 是HECTD1的底物之一，LXN表达的下调增强了HECTD1与Rps3的相互作用，促进了I κ B α 的泛素化降解，进而增强炎症反应。这项研究证明，LXN基因的缺失通过HECTD1/Rps3/NF- κ B途径加重结肠炎，对开发靶向LXN治疗结肠炎的新策略具有重要意义。与之类似，黄宝华^[12]也在细胞层面证明了LXN可通过与HECTD1相互作用，从而抑制TNF- α 诱导的炎症反应，并且介导了维甲酸的抗炎作用。

LXN被认为与巨噬细胞密切相关。巨噬细胞是一组异质性细胞群，在组织稳态和炎症中起关键作用。Heinrich等^[13]全面分析了犬血来源的未受刺激的巨噬细胞(M0)、M1型巨噬细胞(经粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、脂多糖、 γ 干扰素刺激)和M2型巨噬细胞(经巨噬细胞集落刺激因子、白介素4刺激)的形态学、表型和转录组学特征。结果显示，在基因表达水平LXN和MS4A2分别是犬类M1型和M2型巨噬细胞的最强预测生物标志物，然而在蛋白质水平LXN和MS4A2均不能区分M1型和M2型巨噬细胞。此外，LXN也可能参与骨关节炎(osteoarthritis, OA)后软骨的矿化。李圣青等^[14]发现，急性肺栓塞后大鼠肺泡巨噬细胞中LXN的表达升高，抑制了CPA3的酶解作用，使内皮素-1和白三烯C4的浓度增加，从而促进了肺部炎症的发展和肺血管收缩。Martínez-Calleja等^[15]通过切除内侧半月板和术后运动诱导建立OA大鼠模型，在OA的早期阶段关节软骨中就检测到LXN的表达，其表达在OA进展过程中呈时间依赖性上调。LXN的表达与碱性磷酸酶的活性相关，并且其上调先于软骨的病理性矿化。因此，LXN可能作为基质降解酶的抑制剂参与OA后关节软骨细胞矿化。此外，在常用于关节炎模型的DBA小鼠中，D2等位基因可导致LXN低表达并增加造血干细胞群的数量，而与关节炎相关的破骨细胞起源于血系单核-巨噬细胞系统，这可能与其对关节炎的易感性相关。

2 Latexin与肿瘤

LXN表达的降低与多种人类肿瘤的预后呈负相关，如白血病、黑色素瘤、肝细胞癌和胰腺导管腺癌^[16-18]。Xue等^[19]通过免疫组织化学分析以比

较胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)及与肿瘤相邻非癌组织中LXN和CD133的表达。与邻近的非癌组织相比, PDAC组织中的LXN表达明显降低, 而肿瘤干细胞的标志物CD133表达增加。PDAC组织中低LXN表达与肿瘤大小、组织学分级、转移情况和临床分期显著相关, 但与年龄、性别或肿瘤部位无关, LXN低表达与总生存时间缩短显著相关, 并且LXN的表达与CD133的表达呈负相关^[19]。在CD133阳性的人胰腺肿瘤细胞系中, 过表达LXN的肿瘤细胞凋亡率明显高于对照组, 而增殖活性明显低于对照组。因此, LXN可能作为靶向CD133阳性胰腺癌细胞的肿瘤抑制因子发挥作用。

LXN还参与了肿瘤细胞的侵袭和转移。Seed等^[20]的研究数据表明, LXN在正常前列腺管腔细胞中高表达, 但在高Gleason分级的前列腺癌中表达下调。LXN既是胞质蛋白, 又可由前列腺细胞分泌, 与非转移性前列腺癌相比, 转移性前列腺癌中的LXN表达显著下调, 这可能是肿瘤细胞免疫逃逸的一种新机制。而全反式维甲酸可以直接、有效地上调LXN的表达, 因此, 其可能为抑制前列腺癌转移的潜在药物^[20]。转录组分析显示, LXN过表达可使参与类视黄醇代谢和干扰素相关炎症反应的重要基因表达上调。这些结果突出了LXN在类视黄醇信号传导和炎症通路中的潜在作用。研究LXN对肿瘤微环境中免疫细胞功能的影响可能有助于揭示LXN在肿瘤细胞内表达的下调如何影响肿瘤的预后。

LXN与肿瘤对化疗药物的耐药性也有一定关联。多西紫杉醇是晚期前列腺癌的一线治疗药物, 但大多数患者会对其产生耐药性。对前列腺癌PC-3细胞系及多西紫杉醇耐药细胞系进行cDNA微阵列分析, 发现耐药细胞中LXN的表达降低, 且LXN的表达与紫杉醇耐药性呈负相关^[21]。在体外和体内模型中, LXN基因敲除使前列腺癌细胞对多西紫杉醇产生耐药性, 而LXN过表达则降低了细胞对多西紫杉醇的耐药性。前列腺癌细胞在骨骼微环境中对多西紫杉醇产生了耐药性, 但在软组织微环境中却没有, 这与骨骼微环境中的前列腺癌细胞LXN的表达减少有关。骨基质细胞通过甲基化降低LXN的表达, 并诱导前列腺癌的化疗

耐药^[21]。这些发现表明, 部分前列腺癌通过与甲基化相关的LXN表达的下调产生多西紫杉醇耐药, 而骨微环境促进了这种耐药表型的产生。

3 Latexin与造血系统

LXN对造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的数量和再生能力发挥内源性调控作用。B型和D型Mutyh等位基因都存在于小鼠的种群中, Liang等^[22]发现, 带有D基因的幼年DBA/2(D2)小鼠的HSC数量是带有B基因的C57BL/6(B6)小鼠的3倍, 其中D等位基因可促进HSC增殖和自我更新, 减少细胞凋亡, 从而增加HSC数量, 而B等位基因的作用则相反。为此, 他们鉴定后发现, 这对等位基因与LXN的差异转录和表达有关, 并且LXN的表达水平与HSC数量呈负相关^[23]。由于破骨细胞来源于血单核-巨噬细胞系统, LXN低表达可能是DBA小鼠对关节炎易感的原因之一。在LXN基因敲除的小鼠模型中, HSC、造血祖细胞(hematopoietic progenitor cell, HPC)和分化血细胞的数量增加, 扩增的HSC仍能保持其长期的自我更新能力和平衡的谱系分化能力, 且不影响细胞的增殖周期^[22]。并且, 敲除LXN基因没有增加小鼠患白血病、淋巴瘤等恶性肿瘤的风险, 其健康状况与对照组小鼠相当。此外, LXN增加了HPC对射线的敏感性, 这表明它可能参与了射线介导的细胞损伤^[7]。抑制LXN的表达不仅可以保护化疗引起的急性骨髓抑制和长期的HSC损伤, 还可以减轻放射相关的造血毒性, 使HSC在保持再生能力的同时, 对应激导致的遗传毒性和细胞毒性具有更高的耐受性。

Liu等^[24]发现, 凝血酶敏感蛋白1(thrombospondin 1, Thbs1)是LXN的下游靶标之一。Thbs1是一种多结构域黏附性糖蛋白, 介导细胞与细胞、细胞与基质之间的通讯作用。LXN基因缺失降低了HSC中Thbs1的表达和分泌, 而Thbs1表达的减少通过下调含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(cysteiny aspartate specific proteinase 3, caspase3)的活性来减少细胞凋亡, 从而提高HSC的存活率^[24]。Thbs1的下调也可能改变了干细胞与微环境的相互作用, 从而影响HSC自我更新、动员和/或归巢。在应激条件下, Thbs1表达的下调使细胞能抵抗高剂量辐射^[25]。Thbs1基因敲除小鼠在5-

氟尿嘧啶诱导的骨髓抑制后表现出造血恢复速度加快^[26]。上述研究证实,从LXN到Thbs1的级联信号在调节HSC功能的稳态、应激反应和癌症发展中都有重要的作用。此外,Rps3也可能介导了HSC中LXN的表达和造血功能的调节。Rps3具有内切酶活性,在有丝分裂过程中促进纺锤体的形成和染色体的移动,并参与DNA的损伤修复^[27-29]。HSC受到辐射后,LXN抑制Rps3进入细胞核,进而干扰有丝分裂纺锤体的形成,导致细胞周期停滞、染色体异常和细胞死亡^[7]。HSC中LXN基因的缺失刺激Rps3核转位,在此过程中Rps3可以修复DNA损伤,维持基因组稳定性,提高细胞存活率,最终增强辐射抗性。

高迁移率族蛋白B2(high mobility group box 2, HMGB2)是LXN的转录抑制因子,HMGB2基因敲除增加了LXN在转录和蛋白质水平的表达,降低了体内造血干细胞数量和再生能力。而上调LXN的表达能逆转了这些表型的变化,提示LXN是HMGB2的下游靶标和功能介质之一^[30]。进一步研究显示,LXN基因启动子中的功能性单核苷酸多态性rs31528793与HMGB2结合并影响了启动子活性。rs31528793中的G等位基因变异与较高的LXN表达和较低的HSC数量相关,而C等位基因可导致LXN低表达和HSC数量增多^[30]。上述研究提示,LXN基因的转录受反式作用因子HMGB2和顺式作用因子单核苷酸多态性rs31528793的调节。

总之,LXN基因的缺失通过增加HSC的自我更新和存活率,使得HSC和HPC群体的扩大和血细胞产量的增加,并可减轻应激诱导的HSC毒性和骨髓抑制。因此,LXN可能是干细胞移植中促进HSC扩增的重要治疗靶点,也是减轻癌症治疗引起的正常组织损伤的重要靶点^[31]。而血细胞群的稳态与炎症、肿瘤、心血管系统疾病密切相关,LXN对血细胞群的作用可直接或间接对这些疾病的发生发展产生影响。

4 Latexin与心血管系统

血管内皮细胞排列在血管的内表面,通过改变其形态来响应血液对血管壁的剪切应力,对维持血管内环境的稳定具有重要意义。在易发生动脉粥样硬化的区域,内皮细胞呈均匀的多边形或

圆形,而在抗动脉粥样硬化的区域,内皮细胞延长成梭形^[32]。在具有血管保护作用的层流剪切应力作用下,内皮细胞的形态从多边鹅卵石状或均匀片状向均匀纺锤状转变,这种现象部分是纤维状肌动蛋白应力纤维诱导的结果^[33],但其具体机制仍然不清楚。He等^[34]研究发现,层流剪切应力显著降低了内皮细胞中LXN的表达。抑制LXN的表达导致了内皮细胞的形态变化和F-肌动蛋白重塑,其变化和在层流剪切应力作用下类似。蛋白质组学研究表明,LXN与细丝蛋白A(filamin A, FLNA)相互作用,LXN通过调节FLNA蛋白的水解切割与核转位,调控内皮细胞的形态变化和细胞骨架重塑。通过构建LXN基因敲除小鼠和ApoE及LXN双基因敲除小鼠来观察LXN基因缺失对小鼠主动脉内皮损伤的影响。结果发现,LXN基因的缺失显著改善了小鼠的血管通透性、血管扩张和动脉粥样硬化^[34]。这项研究证明了LXN是维持内皮细胞形态的一种新的调节因子,其表达的下调对血管内稳态具有保护作用。Aagaard等^[6]对LXN分子的结构进行解析时发现,其亚结构域与半胱氨酸蛋白酶抑制剂(胱抑素)/莫奈林超家族的蛋白质之间存在相似性,提示LXN可能具有胱抑素活性。同时,该研究还发现,LXN具有硫酸盐结合位点,可直接与肥大细胞群中的肝素成分相互作用。这些发现表明,LXN可能在心血管系统和凝血-抗凝平衡中具有潜在作用,可为心血管疾病的治疗提供新的策略和药物靶点。

5 Latexin与脂肪代谢

LXN基因与分化相关,在干细胞的增殖和分化中起重要作用。Kalkhof等^[35]通过对SGBS细胞系进行定量蛋白质组学和转录组学分析,发现LXN是一种前脂肪细胞的标志物,在细胞分化后LXN的表达明显下调,但目前尚不清楚LXN是否直接参与脂肪细胞分化。Kan等^[36]通过测定正常和肥胖小鼠脂肪组织中LXN的表达,发现脂肪组织中的LXN在饮食诱导的肥胖发展过程中持续增加。用高脂饮食喂养野生型和LXN基因敲除的小鼠,LXN基因敲除的小鼠表现出对高脂饮食诱导的肥胖具有较强的抵抗力,并能改善葡萄糖耐量、胰岛素耐量和肝脂肪变性。体外研究表明,LXN在脂肪

细胞分化过程中高表达, 并正向调节3T3-L1细胞和原代前脂肪细胞中的脂肪细胞分化和脂肪生成。脂肪细胞分化过程中, LXN的表达受mTOR/RXR/PPAR γ 信号通路的正向调控, 而LXN的低表达通过增强脂肪酸结合蛋白4(fatty acid binding protein 4, FABP4)介导的泛素化以降低脂肪细胞中PPAR γ 的蛋白质水平, 从而导致脂肪细胞分化和脂肪生成受阻^[36]。因此, LXN是脂肪细胞分化的关键正调节因子, 针对LXN的疗法可以有助于预防肥胖及相关疾病。而LXN对脂质代谢的调节也可能会加速动脉粥样硬化的进程, 从而导致心血管疾病。

6 Latexin与神经系统

LXN最初被发现在大鼠外侧大脑新皮质区域的颗粒层中的神经元中表达, 由于表达LXN的神经元位于新皮层的特定部位, LXN被作为该区域神经元的标志物用于区分其他脑区^[1-3]。进一步的研究表明, LXN可能通过调控蛋白酶活性参与调节神经元活动, 并在调节感觉知觉方面发挥作用^[37]。Jin等^[38]发现, LXN在感觉神经节的小伤害感受神经元和端脑的一部分神经元中表达, LXN基因敲除小鼠对热刺激的疼痛敏感性下降, 而使用植物来源的羧肽酶A/B抑制剂则可以逆转表型的变化, 提示LXN可能参加了疼痛的传导。类似的, 在脊髓神经元中, 神经损伤诱导LXN表达的下调可导致神经性疼痛的发展^[39]。Kühlein等^[39]为探究周围或中枢神经系统损伤后痛觉过敏的机制, 对坐骨神经损伤后脊髓的蛋白质表达进行组学分析, 发现LXN表达降低而羧肽酶A的活性增加, 上调LXN的表达或使用外源性羧肽酶A抑制剂则可以缓解小鼠的痛觉过敏。近年来, 许多研究将LXN作为特定脑区研究的定位工具。屏状核是一种灰质结构, 位于新皮质之下, 在低等哺乳动物中, 屏状核直接与新皮质相邻, 对其定位具有较大难度。Morello等^[40]利用LXN免疫染色区分果蝠的屏状核和背侧梨状核, 并可进一步将屏状核分为4个子区域。然而, 尚未有研究对LXN在基底核中发挥的具体作用有进一步的探究。

7 总结与展望

自1994年日本科学家Arimatsu首次报道对LXN

的研究以来, 直到2007年才发现其在造血干细胞中的负调节作用, LXN在人类疾病中的作用才引起了研究者的广泛兴趣。在多种疾病的体内和体外模型中, LXN的表达均有显著变化。除了作为哺乳动物大脑特定区域的分子标记外, LXN还可作为巨噬细胞分化和前脂肪细胞的标志物。同时, LXN的低表达与多种人类癌症的预后呈负相关, 且与炎症的加重、造血干细胞群的更新和分化密切相关。此外, LXN对维持血管内环境的稳定及脂肪代谢具有重要意义。虽然目前对LXN的功能研究涉及多个方面, 但其在各个方面的研究仍然较为单一, 其发挥作用的分子生物学机制也尚未详细阐明, 如LXN如何通过羧肽酶A抑制剂来发挥作用。纵观这些研究, 虽然这些疾病涉及不同系统, 但LXN对其发生发展的影响可能存在一定关联。如LXN在炎症中主要与巨噬细胞及NF- κ B信号通路有关, 肿瘤、造血系统、心血管系统疾病中均有单核-巨噬细胞的参与, 而LXN对造血细胞群稳态的调节又与炎症、免疫等机体反应密切相关, 这些均提示LXN对这些疾病的影响可能存在共同的途径, 值得我们今后进一步探究, 从而加深我们对相关疾病的认识, 并推动LXN相关疾病分子治疗的创新。

参考文献

- [1] Arimatsu Y. Latexin: a molecular marker for regional specification in the neocortex. *Neurosci Res*, 1994, 20(2): 131-135
- [2] Takiguchi-Hayashi K, Sato M, Sugo N, et al. Latexin expression in smaller diameter primary sensory neurons in the rat. *Brain Res*, 1998, 801(1-2): 9-20
- [3] Liang Y, Van Zant G. Aging stem cells, latexin, and longevity. *Exp Cell Res*, 2008, 314(9): 1962-1972
- [4] Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, et al. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(8): 618-631
- [5] Ji B, Chen X, Misek DE, et al. Pancreatic gene expression during the initiation of acute pancreatitis: identification of EGR-1 as a key regulator. *Physiol Genomics*, 2003, 14(1): 59-72
- [6] Aagaard A, Listwan P, Cowieson N, et al. An inflammatory role for the mammalian carboxypeptidase inhibitor latexin: relationship to cystatins and the tumor suppressor TIG1. *Structure*, 2005, 13(2): 309-317
- [7] You Y, Wen R, Pathak R, et al. Latexin sensitizes

- leukemogenic cells to gamma-irradiation-induced cell-cycle arrest and cell death through Rps3 pathway. *Cell Death Dis*, 2014, 5(10): e1493
- [8] Wan F, Weaver A, Gao X, et al. IKK β phosphorylation regulates RPS3 nuclear translocation and NF- κ B function during infection with Escherichia coli strain O157:H7. *Nat Immunol*, 2011, 12(4): 335-343
- [9] Hodgson A, Wier EM, Fu K, et al. Metalloprotease NleC suppresses host NF- κ B/inflammatory responses by cleaving p65 and interfering with the p65/RPS3 interaction. *PLoS Pathog*, 2015, 11: e1004705
- [10] Stanborough T, Niederhauser J, Koch B, et al. Ribosomal protein S3 interacts with the NF- κ B inhibitor I κ B α . *FEBS Lett*, 2014, 588(5): 659-664
- [11] Li Y, Huang B, Yang H, et al. Latexin deficiency in mice up-regulates inflammation and aggravates colitis through HECTD1/Rps3/NF- κ B pathway. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9868
- [12] 黄宝华. Latexin蛋白质复合体的鉴定及其抗炎反应机制研究[D]. 桂林: 广西师范大学, 2018
- [13] Heinrich F, Lehmecker A, Raddatz BB, et al. Morphologic, phenotypic, and transcriptomic characterization of classically and alternatively activated canine blood-derived macrophages *in vitro*. *PLoS One*, 2017, 12: e0183572
- [14] 李圣青, 刘阿茹, 欧阳海峰, 等. 急性肺栓塞后肺泡巨噬细胞Latexin表达上调及其对炎症的影响. *陕西医学杂志*, 2007(9): 1113-1117, 1136
- [15] Martínez-Calleja A, Cruz R, Miranda-Sánchez M, et al. Latexin expression correlated with mineralization of articular cartilage during progression of post-traumatic osteoarthritis in a rat model. *Histol Histopathol*, 2020, 35: 269-278
- [16] Liu Y, Howard D, Rector K, et al. Latexin is down-regulated in hematopoietic malignancies and restoration of expression inhibits lymphoma growth. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44979
- [17] Muthusamy V, Premi S, Soper C, et al. The hematopoietic stem cell regulatory gene latexin has tumor-suppressive properties in malignant melanoma. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(7): 1827-1833
- [18] Ni QF, Tian Y, Kong LL, et al. Latexin exhibits tumor suppressor potential in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*, 2014, 31(3): 1364-1372
- [19] Xue Z, Zhou Y, Wang C, et al. Latexin exhibits tumor-suppressor potential in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 50-58
- [20] Seed RI, Taurozzi AJ, Wilcock DJ, et al. The putative tumour suppressor protein Latexin is secreted by prostate luminal cells and is downregulated in malignancy. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5120
- [21] Zhang M, Osisami M, Dai J, et al. Bone microenvironment changes in latexin expression promote chemoresistance. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(4): 457-466
- [22] Liang Y, Jansen M, Aronow B, et al. The quantitative trait gene latexin influences the size of the hematopoietic stem cell population in mice. *Nat Genet*, 2007, 39(2): 178-188
- [23] de Haan G. Latexin is a newly discovered regulator of hematopoietic stem cells. *Nat Genet*, 2007, 39(2): 141-142
- [24] Liu Y, Zhang C, Li Z, et al. Latexin inactivation enhances survival and long-term engraftment of hematopoietic stem cells and expands the entire hematopoietic system in mice. *Stem Cell Rep*, 2017, 8(4): 991-1004
- [25] Isenberg JS, Maxhimer JB, Hyodo F, et al. Thrombospondin-1 and CD47 limit cell and tissue survival of radiation injury. *Am J Pathol*, 2008, 173(4): 1100-1112
- [26] Kopp HG, Hooper AT, Broekman MJ, et al. Thrombospondins deployed by thrombopoietic cells determine angiogenic switch and extent of revascularization. *J Clin Invest*, 2006, 116(12): 3277-3291
- [27] Jang CY, Kim HD, Zhang X, et al. Ribosomal protein S3 localizes on the mitotic spindle and functions as a microtubule associated protein in mitosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 429(1-2): 57-62
- [28] Kim YJ, Kim HD, Kim J. Cytoplasmic ribosomal protein S3 (rpS3) plays a pivotal role in mitochondrial DNA damage surveillance. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(12): 2943-2952
- [29] Kim TS, Kim HD, Kim J. PKC δ -dependent functional switch of rpS3 between translation and DNA repair. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(2): 395-405
- [30] Zhang C, Fondufe-Mittendorf YN, Wang C, et al. Latexin regulation by HMGB2 is required for hematopoietic stem cell maintenance. *Haematologica*, 2020, 105(3): 573-584
- [31] Zhang C, Liang Y. Latexin and hematopoiesis. *Curr Opin Hematol*, 2018, 25(4): 266-272
- [32] Traub O, Berk BC. Laminar shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(5): 677-685
- [33] Noria S, Cowan DB, Gotlieb AI, et al. Transient and steady-state effects of shear stress on endothelial cell adherens junctions. *Circ Res*, 1999, 85(6): 504-514
- [34] He G, Kan S, Xu S, et al. LFN deficiency regulates cytoskeleton remodelling by promoting proteolytic cleavage of Filamin A in vascular endothelial cells. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(14): 6815-6827
- [35] Kalkhof S, Büttner P, Krieg L, et al. In depth quantitative proteomic and transcriptomic characterization of human adipocyte differentiation using the SGBS cell line. *Proteomics*, 2020, 20(15-16): 1900405
- [36] Kan S, Li R, Tan Y, et al. Latexin deficiency attenuates

- adipocyte differentiation and protects mice against obesity and metabolic disorders induced by high-fat diet. [Cell Death Dis](#), 2022, 13(2): 175
- [37] Bai WZ, Ishida M, Arimatsu Y. Chemically defined feedback connections from infragranular layers of sensory association cortices in the rat. [Neuroscience](#), 2004, 123(1): 257-267
- [38] Jin M, Ishida M, Katoh-Fukui Y, et al. Reduced pain sensitivity in mice lacking latexin, an inhibitor of metallopeptidases. [Brain Res](#), 2006, 1075(1): 117-121
- [39] Kühle HN, Tegeder I, Möser C, et al. Nerve injury evoked loss of latexin expression in spinal cord neurons contributes to the development of neuropathic pain. [PLoS One](#), 2011, 6: e19270
- [40] Morello T, Kollmar R, Ramzaoui A, et al. Differential distribution of inhibitory neuron types in subregions of claustrum and dorsal endopiriform nucleus of the short-tailed fruit bat. [Brain Struct Funct](#), 2022, 227(5): 1615-1640