

# SRPX2 的功能及其在肿瘤发生发展中的作用

张 孟, 索振河\*  
(郑州大学第一附属医院肿瘤科, 郑州 450052)

**摘要** 含 sushi 重复蛋白 X 连锁 2(sushi repeat-containing protein X-linked 2,SRPX2)是一种分子质量约为 53 kD,具有细胞外基质蛋白属性的硫酸软骨素蛋白聚糖,在大脑语言中枢的发育过程中发挥重要作用。目前研究发现,SRPX2 在多种恶性肿瘤组织中呈高表达,参与肿瘤细胞的增殖、迁移、黏附和侵袭等生物学行为,促进肿瘤的发生和发展,与肿瘤患者的不良预后密切相关。另有研究显示,SRPX2 可通过诱导内皮细胞迁移和血管网形成,从而促进血管生成。因此认为,SRPX2 是一个潜在的肿瘤治疗靶点。本文对 SRPX2 的结构、生物学特征、相关疾病以及在肿瘤中的生物学作用及其机制进行综述。

**关键词** 含 sushi 重复蛋白 X 连锁 2(SRPX2); 肿瘤; 上皮间质转化; 转移; 黏着斑激酶

**中图分类号** R730.2

## The Functional Roles of SRPX2 in Tumor Development and Progression

ZHANG Meng, SUO Zhen-He\*  
(Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

**Abstract** Sushi repeat-containing protein X-linked 2 (SRPX2) is a chondroitin sulfate proteoglycan with a molecular weight of about 53 kD. As an extracellular matrix protein, it plays an important role during the development of the language center within the brain. It has been found that SRPX2 is overexpressed in a variety of malignant tumor tissues and its overexpression is closely related to the poor prognosis of patients. Increasing evidence indicated its roles in cell proliferation, migration, adhesion and invasion, which were all related to tumor progression. In addition, SRPX2 promotes angiogenesis by inducing endothelial cell migration and vascular network formation. Therefore, SRPX2 is a potential target for tumor therapy. This review summarizes the molecular structure, biological characteristics and possible molecular mechanisms for SRPX2.

**Key words** sushi repeat-containing protein X-linked 2 (SRPX2); tumor; epithelial-mesenchymal transition; invasion; focal adhesion kinases

含 sushi 重复蛋白 X 连锁 2(sushi repeat-containing protein X-linked 2, SRPX2) 基因是 Kurosawa 等在 1999 年首次 in 白血病细胞中发现的,它是 *E2A-HLF* 融合基因的下游靶基因<sup>[1]</sup>。之后研究发现,SRPX2 基因突变导致癫痫发作、语言和认知功能障碍,以及智力缺陷等<sup>[2]</sup>。而近几年多项研究表明,SRPX2 蛋白可通过不同的信号途径,参与多种恶性肿瘤的发生发展,包括胃癌<sup>[3]</sup>、结直肠癌<sup>[4]</sup>、胰腺癌<sup>[5]</sup>和胶质母细胞瘤<sup>[6]</sup>等。SRPX2 作为一种细胞外基质(extracellular matrix,ECM)蛋白对于肿瘤发生发展的重要性也越来越明确。尽管 SRPX2 影响肿瘤发生发展的具体分子机制尚未完全阐明,而新近的研究提示,SRPX2 可能是一个有

价值的肿瘤治疗新靶标。

### 1 SRPX2 的生物学特征

#### 1.1 SRPX2 基因的发现和表达

SRPX2 基因位于染色体 Xq22,是 *E2A-HLF* 融

收稿日期: 2017-04-06; 修回日期: 2017-05-22; 接受日期: 2017-07-02  
国家自然科学基金项目(No. 81272824)  
\* 通讯作者 Tel: 13526727345; E-mail: zhenhe. suo@medisin. uio. no  
Received: April 6, 2017; Revised: May 22, 2017; Accepted: July 2, 2017  
Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81272824)  
\* Corresponding author Tel: 13526727345; E-mail: zhenhe. suo @ medisin. uio. no

合基因的下游靶基因。它编码的蛋白质被命名为白血病中的上调的 sushi 重复蛋白序列(sushi-repeat protein upregulated in leukemia, SRPUL)<sup>[1]</sup>。除了神经元,SRPX2 基因还在心、肺、胎盘、子宫、卵巢、气管和肾上腺等正常组织中表达,尤其以肺和胎盘为主,而在外周血、脑脊液和骨髓中的表达相对较低<sup>[1, 3]</sup>。

## 1.2 SRPX2 蛋白的分子结构

SRPX2 蛋白定位于细胞质,分子质量为 53 kD,是一种分泌性蛋白质<sup>[7]</sup>。它由 465 个氨基酸残基组成,其中包括 1 个 DUF4174 结构域、3 个 sushi 重复结构域和 1 个 HYR (hyaline repeat) 结构域(GenBank NP\_055282)。Sushi 重复结构域也称为补体控制蛋白(complement control protein, CCP)结构域,含有约 60 个氨基酸残基,存在于各种不同功能的蛋白质中,例如补体激活调节因子(regulators of complement activation, RCA)、 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)受体、甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)和选择素家族<sup>[8, 9]</sup>。CCP 结构域可通过介导特异性的蛋白质-蛋白质和蛋白质-糖相互作用而影响细胞的黏附功能<sup>[8]</sup>。Kirkitaдзе 等研究发现,CCP 结构域参与脊椎动物免疫系统的调节<sup>[10]</sup>;而通常一些具有 CCP 结构域的蛋白质,如癫痫相关基因 6(seizure related gene 6, SEZ6)、GABA(B1a)受体亚基和 LEV-9 等,在中枢神经系统中发挥重要的生理(病理)作用<sup>[11-13]</sup>。HYR 结构域通常与 sushi 重复结构域相关联,其作用尚未明确,可能参与免疫球蛋白样的折叠,并与细胞黏附过程相关<sup>[14]</sup>。Royer 等<sup>[15]</sup>对 SRPX2 蛋白进行分子进化分析结果显示,SRPX2 蛋白和 SRPX(sushi-repeat-containing protein, X-linked)、P-选择素前体(selectin P precursor, SELP)、E-选择素前体(selectin E precursor, SELP)和选择素样成骨细胞衍生蛋白-1(selectin-like protein, SVEP-1)属于脊椎动物进化过程中形成的同一基因家族。选择素又称为细胞黏附分子,可促进肿瘤细胞和内皮细胞之间的相互作用,导致肿瘤的进展和转移<sup>[16, 17]</sup>。也有报道显示,选择素能促进血管生成<sup>[18, 19]</sup>。SRPX2 与选择素家族高度同源,提示 SRPX2 可与各种黏附分子相互作用,参与细胞黏附和迁移过程。Wilson 等<sup>[20]</sup>通过蛋白质组学分析证明,SRPX2 蛋白为一种细胞外基质蛋白质。

## 2 SRPX2 的作用机制

Royer-Zemmour 等<sup>[21]</sup>证明,SRPX2 是尿激酶型

纤溶酶原激活物受体(urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR)的配体,并可与半胱氨酸蛋白酶组织蛋白酶 B(cysteine protease cathepsin B, CTSB)以及含 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶-4(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4, ADAMTS4)相互作用,这三者均属于细胞外基质蛋白水解系统的重要组成部分,且 CTSB 为 uPA 的激活剂。因此,SRPX2 可能通过其蛋白质水解活性参与调节细胞外基质蛋白重塑。

Schwanzer-Pfeiffer 等<sup>[22]</sup>发现,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)处理的 THP1 单核细胞的条件培养基可上调人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)SRPX2 基因的表达,而沉默 SRPX2 基因则导致这些细胞的可溶性细胞黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule 1, sICAM-1)和可溶性 E 选择素(sE-selection)蛋白浓度分别增加 11% 和 14%,提示 SRPX2 可通过细胞黏附分子在细胞表面的脱落过程而影响细胞的黏附作用。

SRPX2 在 HUVEC 中过表达,表明其可能参与促血管生成作用<sup>[3]</sup>。有研究发现,SRPX2 与 uPAR 的相互作用参与血管生成早期阶段的内皮重塑,新生血管内皮中存在 SRPX2 和 uPAR 共表达,且沉默 SRPX2 基因表达可特异性抑制内皮细胞迁移,抑制血管出芽形成<sup>[23]</sup>。另外, Tanaka 等揭示,肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)以剂量依赖方式结合 SRPX2 蛋白的 GAG 链,从而使 SRPX2 发挥增强 HGF 的促进 HUVEC 增殖作用<sup>[7]</sup>,提示 HGF-SRPX2 相互作用对血管生成具有促进作用。

## 3 SRPX2 与神经系统疾病

SRPX2 基因与中枢神经系统的发育和功能密切相关。Roll 等研究发现,SRPX2 基因突变可导致大脑中央沟和外侧裂言语区域的癫痫发作、发育性言语失用和双外侧裂综合征的脑发育畸形<sup>[2]</sup>。其中,SRPX2 蛋白的 N327S 突变可导致近 SRPX2 蛋白 N 末端糖基化的增加,与大脑中央沟和外侧裂言语区癫痫发作有关,表现为言语应用障碍和认知障碍。之后, Roll 等研究了 SRPX2 基因在中枢神经系统中的致病机制,发现人类叉头框 P2(forkhead box protein P2, FOXP2)基因可同时下调 SRPX2 基因和 uPAR 基因<sup>[24]</sup>;FOXP2 通过结合两者的启动子而抑制其转录。FOXP2 可调节神经突触生长<sup>[25]</sup>,树突形

态和基底神经节神经元的突触生理功能<sup>[26, 27]</sup>。因此, *SRPX2* 可能作为转录因子 *FOXP2* 的靶基因, 通过调节神经系统的突触形成, 而在语言障碍的发病机制中发挥作用。Salmi 等的研究结果证实了这一结论, 在大鼠发育过程中, *SRXP2* 蛋白可影响其大脑皮层的神经元迁移<sup>[28]</sup>。*SRPX2* 蛋白的 N327S 突变导致大鼠的大脑皮层发育受损和出生后癫痫发生; 胚胎期的 *Srp2* 基因沉默, 导致投射神经元的持续错位和大鼠出生后的自发性癫痫样活动。而 *SRPX2* 蛋白的另一种突变——Y72S 突变可导致双侧外侧裂区多小脑回发育畸形 (bilateral perisylvian polymicrogyria, BPP)<sup>[2]</sup>。然而, Reinthaler 等的研究结果并不支持此结论<sup>[29]</sup>。他们通过对 280 例欧洲血统的儿童癫痫/非典型儿童癫痫 (rolandic epilepsy/atypical rolandic epilepsy, RE/ARE) 患者进行二代测序和单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 检测, 结果显示, 正常 (对照) 儿童中 *SRPX2* 的 N327S 突变频率与 RE /ARE 患者几乎相等。该研究没有检测到 *SRPX2* 基因的其他序列或结构突变, 也没有观察到与 *SRPX2* 蛋白相互作用的蛋白质的特异性富集和突变。因此, *SRPX2* 基因突变对于 RE /ARE 的重要致病作用及其作用机制仍需进一步研究。

4 SRPX2 在肿瘤中的作用

4.1 SRPX2 在胃癌中的作用

*SRPX2* 在胃癌组织中比在癌旁的正常粘膜组织中表达要高。*SRPX2* 高表达能促进胃癌转移, 降低生存率。单变量和多变量 Cox 回归分析结果显示, *SRPX2* 高表达是胃癌患者 5 年生存率重要的独立预测因子<sup>[30]</sup>, 这之前 Tanaka 等的研究结果一致; *SRPX2* 的表达水平与胃癌患者年龄、性别和组织学类型不相关, 但是与胃癌患者的不良预后密切相关<sup>[3]</sup>。过表达 *SRPX2* 基因可增强 HEK293 细胞的迁移活性, 而其产生的条件培养基可增强胃癌细胞株 SNU-16 细胞的迁移活性。另外, *SRPX2* 还可明显增强胃癌 SNU-16 和 HSC-39 细胞的黏附能力, 上调其黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 磷酸化水平。FAK 是最主要的黏着斑相关蛋白质。FAK 信号途径位于整合素下游, 是调节细胞间黏附信号的主要途径之一, 通过其下游分子如 Rho、Rac、Rap1、CDC42 和 PAK 等调控细胞的黏附、迁移、增殖和凋亡等生物学过程<sup>[31-33]</sup>。因此, *SRPX2* 可能通过 FAK 信号通路增强肿瘤细胞迁移和黏附能力。

*SRPX2* 蛋白是一种在胃肠道肿瘤中高表达的新型硫酸软骨素糖蛋白, 有高度的翻译后修饰并含有糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG) 链, 相对分子质量约为 100 ~ 150 kD, 可促进肿瘤细胞的黏附和迁移作用<sup>[7]</sup>。然而, Wang 等检测了 112 例胃癌患者的术前外周血有核细胞的 *SRPX2* 表达, 与 107 例健康志愿者相比, 两组之间 *SRPX2* 表达水平并无明显差异<sup>[34]</sup>。对于 *SRPX2* 在消化道肿瘤患者外周血中的表达情况和表达机制, 尚待进一步研究。

4.2 SRPX2 对结直肠癌的影响

Liu 等发现, *SRPX2* 在结肠癌组织中比在正常组织中明显高表达<sup>[4]</sup>, 这之前 Tanaka 等<sup>[7]</sup>和 Øster 等<sup>[35]</sup>的研究结果一致。*SRPX2* 表达水平与组织学分化等级和临床分期明显相关, *SRPX2* 低表达大多见于早期肿瘤淋巴结转移 (tumor node metastasis, TNM) 的肿瘤, 这表明 *SRPX2* 可能在结直肠癌的临床进展中发挥作用。抑制 HCT116 细胞的 *SRPX2* 表达可明显降低细胞增殖、黏附、迁移和侵袭能力。相反, 上调 SW480 细胞 *SRPX2* 表达则明显促进细胞的迁移和侵袭能力。此外, 抑制 *SRPX2* 表达会导致  $\beta$ -联蛋白 ( $\beta$ -catenin)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 2 和 9 的显著下调。这些结果表明, 过表达 *SRPX2* 可能通过调节 Wnt /  $\beta$ -catenin 通路的 MMP-2 和 MMP-9 促进结直肠癌的侵袭作用<sup>[4]</sup>。662 例结直肠癌组织全基因组筛查揭示, 在结直肠癌中 *SRPX2* 基因为非 CpG 岛低甲基化基因; 对 SW620、HCT15、HCC2998、HT29 四个甲基化结直肠癌细胞株的研究证实, *SRPX2* 基因的表达受 DNA 非 CpG 岛的低甲基化表观调控, 去甲基化可增高其表达水平<sup>[35]</sup>。该研究还发现, 结肠癌组织中 miR-149 表达下调, 与 *SRPX2* 表达呈负相关, 在结直肠癌 HCT116 细胞异位表达 miR-149, 可显著降低 *SRPX2* 的表达水平。提示 miR-149 为结直肠癌中 *SRPX2* 的转录后调控因子。

4.3 SRPX2 在胰腺癌中表达上调

*SRPX2* 基因在胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 中的 mRNA 和蛋白质表达水平均升高<sup>[5]</sup>。对 81 例 PDAC 样本和 44 例正常样本的组织微阵列 (tissue microarray, TMA) 进行免疫组织化学分析显示, 与正常胰腺导管细胞相比, PDAC 肿瘤组织中 *SRPX2* 表达明显上调, 且其高表达与晚期 TNM 分期显著相关。与 *SRPX2* 通过 FAK 途径参与胃癌细胞的迁移和黏附过程<sup>[3]</sup>相似, *SRPX2* 可通过 FAK 依赖性途径促进胰腺导管腺癌细胞迁移



和侵袭<sup>[5]</sup>。沉默 *SRPX2* 基因后,胰腺癌细胞迁移和侵袭能力明显受到抑制,而细胞增殖或凋亡没有显著差异。

#### 4.4 *SRPX2* 在胶质母细胞瘤中的作用

Tang 等通过 RT-qPCR 方法检测 42 例胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 患者肿瘤组织发现,其 *SRPX2* 表达水平明显高于相应的正常脑组织,随后通过分析 TCGA 数据库中 169 个原发肿瘤组织样本和 5 个正常脑组织样品的 RNA 测序分析结果及 IHC 染色结果证明了该结论<sup>[6]</sup>。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,与 *SRPX2* 表达水平较低的胶质母细胞瘤患者相比,*SRPX2* 高表达患者的总生存率明显偏低。敲除 *SRPX2* 基因,明显抑制 U87MG 细胞的迁移和侵袭。而过表达 *SRPX2* 基因,则增强 U118MG 细胞的迁移和侵袭。上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 与肿瘤细胞耐药性相关<sup>[36]</sup>。Tang 等研究证明,*SRPX2* 蛋白可增加 GBM 细胞对替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 的抗性;另外,下调 GBM 细胞的 *SRPX2* 基因表达导致 EMT 标记物表达降低,同时 MAPK 信号通路标记物表达也降低,阻断 MAPK 信号通路可抑制胶质母细胞瘤转移,而在 *SRPX2* 下调的 GBM 细胞中不能抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移,表明 *SRPX2* 可能通过 MAPK 信号通路增强肿瘤细胞的 EMT,从而促进肿瘤细胞转移<sup>[6]</sup>。

#### 4.5 *SRPX2* 促进子宫内膜癌细胞增殖

王丽等比较检测了 50 例子宫内膜癌及癌旁组织中 *SRPX2* 的表达水平,证明 *SRPX2* 在子宫内膜癌中过表达,且 *SRPX2* 高表达与肿瘤直径增大及较高的国际妇产科联盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期密切相关<sup>[37]</sup>;在子宫内膜癌 HEC-1 A 细胞沉默 *SRPX2* 基因表达,会引起 FAK 和细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 表达水平明显降低,肿瘤细胞增殖能力明显减弱,而细胞凋亡水平显著升高,提示 *SRPX2* 可能通过 FAK/Cyclin D1 信号途径促进子宫内膜癌细胞增殖。

### 5 问题与展望

综上所述,*SRPX2* 在多种恶性肿瘤中高表达,并通过各种不同的途径在肿瘤细胞的增殖、黏附、迁移和侵袭过程中发挥重要作用。但目前 *SRPX2* 的系统功能研究仍然非常有限,而 *SRPX2* 在其他肿瘤,如食管癌、卵巢癌等恶性肿瘤中的研究仍然空缺。最近,Raza 等运用基于统计学建立的一种新的

简单方法及基因表达谱构建了前列腺癌特异基因调控网络,预测了上皮膜蛋白 1 (epithelial membrane protein 1, EMP1) 基因与 *SRPX2* 基因激活,以及 *SRPX2* 基因激活与裂解刺激因子 1 (cleavage stimulation factor 1, CSTF1) 基因阻遏的潜在联系,提示 *SRPX2* 可能是治疗前列腺癌的一个潜在靶点<sup>[38]</sup>。当然,仅靠生物信息学或计算生物学尚不足以证明 *SRPX2* 在前列腺癌中的具体功能和作用机制,但为研究 *EMP1* 基因在前列腺癌中的作用提供了新的启示。另外,*SRPX2* 的表达在肿瘤中如何调控、影响肿瘤细胞功能的具体机制、对于肿瘤化疗和放疗效果的影响等问题仍然需要更深入的探索,尤其是 *SRPX2* 对预测肿瘤患者预后及对临床治疗效果的影响,急需相关的临床大样本的研究,以期进一步探明 *SRPX2* 在肿瘤的临床诊断以及靶向治疗中的作用。

#### 参考文献 (References)

- [1] Kurosawa H, Goi K, Inukai T, *et al.* Two candidate downstream target genes for E2A-HLF[J]. *Blood*, 1999, **93** (1): 321-332
- [2] Roll P, Rudolf G, Pereira S, *et al.* *SRPX2* mutations in disorders of language cortex and cognition[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, **15** (7): 1195-1207
- [3] Tanaka K, Arao T, Maegawa M, *et al.* *SRPX2* is overexpressed in gastric cancer and promotes cellular migration and adhesion[J]. *Int J Cancer*, 2009, **124** (5): 1072-1080
- [4] Liu KL, Wu J, Zhou Y, *et al.* Increased Sushi repeat-containing protein X-linked 2 is associated with progression of colorectal cancer[J]. *Med Oncol*, 2015, **32** (4): 99
- [5] Gao Z, Zhang J, Bi M, *et al.* *SRPX2* promotes cell migration and invasion via FAK dependent pathway in pancreatic cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, **8** (5): 4791-4798
- [6] Tang H, Zhao J, Zhang L, *et al.* *SRPX2* enhances the epithelial-mesenchymal transition and temozolomide resistance in glioblastoma cells[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, **36** (7): 1067-1076
- [7] Tanaka K, Arao T, Tamura D, *et al.* *SRPX2* is a novel chondroitin sulfate proteoglycan that is overexpressed in gastrointestinal cancer[J]. *PLoS One*, 2012, **7** (1): e27922
- [8] O'Leary JM, Bromek K, Black GM, *et al.* Backbone dynamics of complement control protein (CCP) modules reveals mobility in binding surfaces[J]. *Protein Sci*, 2004, **13** (5): 1238-1250
- [9] Soares DC, Gerloff DL, Syme NR, *et al.* Large-scale modelling as a route to multiple surface comparisons of the CCP module family[J]. *Protein Eng Des Sel*, 2005, **18** (8): 379-388
- [10] Kirkitadze MD, Barlow PN. Structure and flexibility of the multiple domain proteins that regulate complement activation[J]. *Immunol Rev*, 2001, **180**: 146-161
- [11] Gunnarsen JM, Kim MH, Fuller SJ, *et al.* Seiz-6 proteins affect dendritic arborization patterns and excitability of cortical pyramidal neurons[J]. *Neuron*, 2007, **56** (4): 621-639
- [12] Gendrel M, Rapti G, Richmond JE, *et al.* A secreted complement-control-related protein ensures acetylcholine receptor clustering[J]. *Nature*, 2009, **461** (7266): 992-996
- [13] Biermann B, Ivankova-Susankova K, Bradaia A, *et al.* The Sushi domains of GABAB receptors function as axonal targeting signals[J]. *J Neurosci*, 2010, **30** (4): 1385-1394
- [14] Callebaut I, Gilges D, Vigon I, *et al.* HYR, an extracellular module involved in cellular adhesion and related to the

- immunoglobulin-like fold [J]. *Protein Sci*, 2000, **9** (7): 1382-1390
- [15] Royer B, Soares DC, Barlow PN, *et al.* Molecular evolution of the human SRPX2 gene that causes brain disorders of the Rolandic and Sylvian speech areas [J]. *BMC Genet*, 2007, **8**: 72
- [16] Witz IP. The selectin-selectin ligand axis in tumor progression [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2008, **27** (1): 19-30
- [17] Barthel SR, Gavino JD, Descheny L, *et al.* Targeting selectins and selectin ligands in inflammation and cancer [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2007, **11** (11): 1473-1491
- [18] Oh IY, Yoon CH, Hur J, *et al.* Involvement of E-selectin in recruitment of endothelial progenitor cells and angiogenesis in ischemic muscle [J]. *Blood*, 2007, **110** (12): 3891-3899
- [19] Egami K, Murohara T, Aoki M, *et al.* Ischemia-induced angiogenesis: role of inflammatory response mediated by P-selectin [J]. *J Leukoc Biol*, 2006, **79** (5): 971-976
- [20] Wilson R, Norris EL, Brachvogel B, *et al.* Changes in the chondrocyte and extracellular matrix proteome during post-natal mouse cartilage development [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2012, **11** (1): M111. 014159
- [21] Royer-Zemmour B, Ponsle-Lenfant M, Gara H, *et al.* Epileptic and developmental disorders of the speech cortex: ligand/receptor interaction of wild-type and mutant SRPX2 with the plasminogen activator receptor uPAR [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, **17** (23): 3617-3630
- [22] Schwanzer-Pfeiffer D, Rossmanith E, Schildberger A, *et al.* Characterization of SVEP1, KIAA, and SRPX2 in an in vitro cell culture model of endotoxemia [J]. *Cell Immunol*, 2010, **263** (1): 65-70
- [23] Miljkovic-Licina M, Hammel P, Garrido-Urbani S, *et al.* Sushi repeat protein X-linked 2, a novel mediator of angiogenesis [J]. *FASEB J*, 2009, **23** (12): 4105-4116
- [24] Roll P, Vernes SC, Bruneau N, *et al.* Molecular networks implicated in speech-related disorders: FOXP2 regulates the SRPX2/uPAR complex [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, **19** (24): 4848-4860
- [25] Vernes SC, Oliver PL, Spiteri E, *et al.* Foxp2 regulates gene networks implicated in neurite outgrowth in the developing brain [J]. *PLoS Genet*, 2011, **7** (7): e1002145
- [26] Enard W, Gehre S, Hammerschmidt K, *et al.* A humanized version of Foxp2 affects cortico-basal ganglia circuits in mice [J]. *Cell*, 2009, **137** (5): 961-971
- [27] Reimers-Kipping S, Hevers W, Paabo S, *et al.* Humanized Foxp2 specifically affects cortico-basal ganglia circuits [J]. *Neuroscience*, 2011, **175**: 75-84
- [28] Salmi M, Bruneau N, Cillario J, *et al.* Tubacin prevents neuronal migration defects and epileptic activity caused by rat SrpX2 silencing in utero [J]. *Brain*, 2013, **136** (Pt 8): 2457-2473
- [29] Reinthaler EM, Lal D, Jurkowski W, *et al.* Analysis of ELP4, SRPX2, and interacting genes in typical and atypical rolandic epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2014, **55** (8): e89-93
- [30] Yamada T, Oshima T, Yoshihara K, *et al.* Impact of overexpression of Sushi repeat-containing protein X-linked 2 gene on outcomes of gastric cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2014, **109** (8): 836-840
- [31] Parsons JT. Focal adhesion kinase: the first ten years [J]. *J Cell Sci*, 2003, **116** (Pt 8): 1409-1416
- [32] Schaller MD. FAK and paxillin: regulators of N-cadherin adhesion and inhibitors of cell migration? [J]. *J Cell Biol*, 2004, **166** (2): 157-159
- [33] Mitra SK, Schlaepfer DD. Integrin-regulated FAK-Src signaling in normal and cancer cells [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2006, **18** (5): 516-523
- [34] Wang YY, Li L, Zhao ZS, *et al.* Clinical utility of measuring expression levels of KAP1, TIMP1 and STC2 in peripheral blood of patients with gastric cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2013, **11**: 81
- [35] Oster B, Linnet L, Christensen LL, *et al.* Non-CpG island promoter hypomethylation and miR-149 regulate the expression of SRPX2 in colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2013, **132** (10): 2303-2315
- [36] Voulgari A, Pintzas A. Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: mechanisms, markers and strategies to overcome drug resistance in the clinic [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, **1796** (2): 75-90
- [37] 王丽, 张勇. SRPX2 在子宫内膜癌中的表达及对 HEC-1A 细胞增殖凋亡的影响 [J]. 实用医学杂志 (Wang L, Zhang Y. Expression of SRPX2 in human endometrial carcinoma and its role in HEC-1A cell proliferation and apoptosis [J]. *J Pract Med*), 2017, **33** (4): 529-532
- [38] Raza K, Jaiswal R. Reconstruction and analysis of cancer-specific gene regulatory networks from gene expression profiles [J]. *Int J Bioinform Biosci*, 2013, **3** (2): 25-34