

富组氨酸糖蛋白在肿瘤中的作用研究进展

张方圆¹, 刘连胜², 李胜文¹

(1. 清华大学临床医学院, 北京 100084;

2. 广州再生医学与健康广东省实验室, 广东 广州 510700)

摘要: 富组氨酸糖蛋白(HRG)是一种具有多结构域,能够与多种配体相互作用并在多种生物学过程中发挥重要作用的血浆糖蛋白。早期对 HRG 的研究主要集中在凝血、纤维蛋白溶解、细胞黏附和免疫复合物清除等功能。近年来,HRG 在调控肿瘤血管生成、调节肿瘤免疫和预测肿瘤预后的研究逐渐增多,HRG 在肿瘤发生发展中的重要性逐渐被发现。全文对 HRG 在肿瘤中的作用相关研究进展进行综述。

关键词: 富组氨酸糖蛋白;肿瘤;血管生成调节剂;肿瘤微环境;预后

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)02-0142-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.02.B010

Research Progress on the Functions of Histidine-rich Glycoprotein in Tumors

ZHANG Fang-yuan¹, LIU Lian-sheng², LI Sheng-wen¹

(1. School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

2. Guangzhou Regenerative Medicine and Health Guangdong Laboratory, Guangzhou 510700, China)

Abstract: Histidine-rich glycoprotein (HRG) is a kind of plasma glycoprotein with a multidomain structure, which interacts with many ligands and plays important role in many biological processes. Researches of HRG have mainly focused on its roles in coagulation, fibrinolysis, cell adhesion, and clearance of immune complex; however, researches on its functions in tumor angiogenesis, antitumor immunity, and prognosis prediction increased gradually. This article reviews the recent advances of researches on HRG in tumors.

Subject words: histidine-rich glycoprotein; neoplasms; angiogenesis modulating agents; tumor microenvironment; prognosis

富组氨酸糖蛋白 (histidine-rich glycoprotein, HRG) 是一种分子量约为 75kD 的单链 α_2 血浆糖蛋白,最早于 1972 年从血浆中被分离并报道^[1]。随后在人血小板、骨髓巨核细胞、肝脏细胞以及兔等脊椎动物血浆中发现了 HRG 的存在^[2-3]。HRG 多肽链形成的多结构域可以与肝素、金属离子、免疫球蛋白等多种配体结合调节凝血、血管生成、抗菌和细胞黏附等生理过程。HRG 的生理学作用尚未完全阐明,近年来其在肿瘤发生发展、肿瘤血管生成和肿瘤免疫中的重要作用逐渐显现。

通信作者: 李胜文,教授,主任医师,博士生导师,博士后;清华大学临床医学院,北京市海淀区清华园 1 号(100084);E-mail:swli@mail.tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2020-08-02; **修回日期:** 2020-09-10

1 HRG 的基本结构与功能特征

人 HRG 基因定位于染色体 3q27 由 12kb 碱基对组成,包含 7 个外显子^[4]。HRG 蛋白分子由 507 个氨基酸残基构成 N 端 2 个半胱氨酸蛋白酶抑制剂样结构域(称为 N1 和 N2),一个中心富组氨酸区域(HRR)和其两侧的 2 个富脯氨酸区域(PRR1 和 PRR2),以及一个 C 端结构域的复杂蛋白立体结构,结构域间和结构域内共存在 6 个二硫键连接(Figure 1)^[3,5]。在蛋白中心区域有富含 5 个氨基酸的 12 次连续重复序列并且主要由组氨酸和脯氨酸组成,是 HRG 蛋白一级结构的明显特征。多结构域是 HRG 能够与多种配体结合进而发挥多种生物学

功能的结构基础,并且使其能够通过多个位点同时与多个配体结合充当衔接分子。锌离子通过 HRR 的组氨酸残基与 HRG 结合,锌离子和 HRG 结合后促使其与天然抗凝血剂肝素或硫酸乙酰肝素结合,影响凝血功能和血栓形成^[6]。肝素和硫酸乙酰肝素可以与 HRG 的 HRR、N1 和 N2 区域结合,抗菌肽和肝素结合肽有很多相似的结构和功能特征,在此基础上有研究发现,在适宜的锌离子浓度和 pH 下,HRG 能够引起细菌细胞膜不稳定和细胞质释放从而发挥抗菌作用^[7]。在低 pH 条件下 HRG 通过硫酸乙酰肝素与 T 细胞和巨噬细胞等靶细胞相互作用抑制人类免疫缺陷病毒(HIV)感染^[8]。HRG 的 HRR 还能够与血红素结合减少氯高铁血红素引起的溶血,并且 HRG 抑制锌离子介导的红细胞聚集、红细胞内磷脂酰丝氨酸表达和红细胞与内皮细胞的黏附进而减少红细胞死亡和溶血的发生,这在炎症性疾病尤其脓毒血症中有重要意义^[9]。HRG 与纤维蛋白溶解酶原和纤维蛋白溶解酶结合从而影响纤维蛋白溶解,但是他们的结合位点目前尚存在争议^[10-11]。HRG 与纤维蛋白原结合影响其在凝血、炎症和先天免疫等功能中的作用^[12]。HRG 结构域间二硫键的氧化还原活性能够调节体内血管生成^[13]。HRG 的多结构域尤其是 HRR 使其在机体生理和病理状态下发挥多种功能。

2 HRG 在肿瘤血管生成中的调节作用

血管生成对于肿瘤的生长和增殖、创伤修复、胎盘发育以及月经周期等生理过程至关重要。脉管系统受到促血管生成因子和抗血管生成因子的严格调控,如成纤维细胞生长因子(FGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、低氧诱导因子(HIF)及胎盘生长因子(PlGF)等。HRG 具有富组氨酸/脯氨酸区域等多结

构域,不同的结构域使 HRG 具有促血管生成和抑制血管生成的功能。

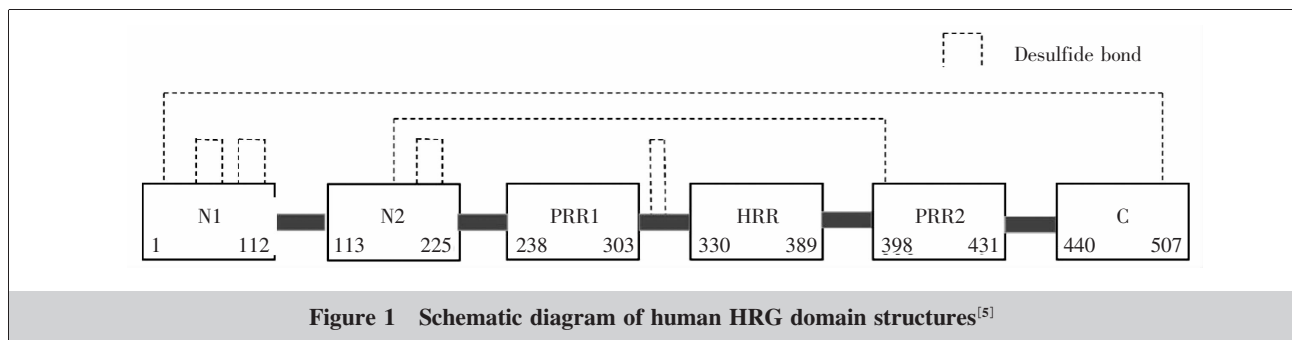
2.1 HRG 抑制血管生成

HRG 及其水解片段 HRR 能够通过多种机制在体内和体外发挥抑制血管生成的作用。研究发现 HRG 可以通过调节细胞信号转导通路来抑制血管生成,这些信号对内皮细胞的存活、增殖和迁移有重要意义。

HRG 能够抑制内皮细胞增殖和诱导内皮细胞凋亡从而抑制血管生成^[14]。Juarez 等^[15]研究发现 HRG 抑制 FGF-2 或 VEGF 刺激的人脐静脉内皮细胞管腔形成,并且通过激活细胞凋亡蛋白酶-3(Caspase-3)诱导内皮细胞凋亡。HRG 水解释放的富组氨酸/脯氨酸片段能够在体外阻断内皮细胞迁移,在体内阻断鼠纤维肉瘤的血管形成和生长,发挥抑制血管生成的最小功能片段是由 35 个氨基酸组成的肽段 HRGP330,HRGP330 通过诱导肌动蛋白应力纤维的断裂,抑制三维基质中 VEGF 介导的小管形态发生,即 HRGP330 通过破坏细胞骨架组织和内皮细胞组装成血管结构的能力抑制血管生成^[16]。HRGP330 还能够破坏整合素连接激酶(ILK)和粘着斑激酶(FAK)从而发挥破坏粘着斑的作用,并且抑制 VEGF 诱导的 FAK 底物 α -肌动蛋白酪氨酸磷酸化抑制内皮细胞运动^[17]。Olsson 等^[18]研究发现 HRG 能够抑制细胞黏附,HRG 水解后的富组氨酸/脯氨酸区域和 FGF-2/FGFR-1 竞争结合硫酸乙酰肝素抑制内皮细胞趋化运动从而抑制血管生成。

2.2 HRG 促进血管生成

HRG 促进血管生成的功能多为间接作用,通过调节细胞信号转导通路和抑制 TSP 等抗血管生成因子起到血管生成调控作用。血小板反应蛋白(TSP)是一种存在于血小板、内皮细胞、成纤维细胞和平滑肌细胞等细胞系统的糖蛋白,可以与肝素、纤



维蛋白原、纤维连接蛋白和胶原蛋白相互作用,在细胞与细胞和细胞与基质相互作用中有重要意义^[19]。TSP 与 HRG 结合形成的复合物能够结合肝素并中和血浆中肝素的抗凝活性^[20]。TSP 家族有两个成员(TSP-1 和 TSP-2)被发现影响血管生成。TSP-1 和 TSP-2 有相似的分子结构,都是由一系列模块化结构域组成,包括氨基末端结构域、vWFC 结构域、血小板反应蛋白 1 型结构域(TSR)、表皮生长因子样结构域、钙结合 3 型重复序列和 L 型凝集素结构域,其中 TSR 结构域可以和 CD36 受体结合^[21]。CD36 是分子量为 88kD 在微血管内皮细胞等多种细胞类型表达的跨膜糖蛋白^[22]。TSR 的 CSVTG 肽序列与 CD36 的 CLESH-1 模体结合抑制 bFGF 诱导的内皮细胞迁移和管腔形成。HRG 含有 CLESH-1 同源序列,与 TSP-1 结合抑制 TSP-1 的抗血管生成作用从而对血管生成起到间接促进的作用^[23]。TSP-2 同样与 CD36 的 CLESH-1 模体结合抗血管生成,HRG 与 TSP-2 结合间接促进血管生成^[24]。也有研究发现 TSP-1 与 CD36 结合顺序激活内皮细胞 p59、Caspase-3 和 p38MAPK 诱导内皮细胞凋亡^[25]。HRG 与 TSP-1 的结合可能通过竞争抑制对内皮细胞起到保护作用。Gao 等^[26]研究发现 HRG 通过 C 型凝集素结构域家族 1 成员 A(CLEC-1A)抑制高迁移率族蛋白 B(HMGB1)通路减轻炎症反应,也对内皮细胞起到保护作用。

2.3 HRG 调节肿瘤血管生成机制研究

异质性明显的异常血管网络以及血管渗漏是肿瘤的重要特征,这些病理特征增强了血管的通透效应是肿瘤生长维持的重要支撑,同时也是重要的抗肿瘤药物治疗靶点。Rolny 等^[27]使用小鼠 T241 纤维肉瘤细胞、Panc02 胰腺癌细胞、4T1 乳腺癌细胞以及 *Pigf*^{-/-} 基因敲除小鼠和野生型小鼠研究发现 HRG 可通过直接作用增加血管周细胞覆盖率,加强内皮细胞屏障增加内皮细胞平滑性等改变血管形态,促进血管正常化抑制肿瘤细胞转移。并且 HRG 可通过下调 PIGF 诱导肿瘤相关巨噬细胞向 M1 型极化,间接减少 M2 型巨噬细胞诱导的血管异常,从而抑制肿瘤的生长和转移。Tugues 等^[28]和 Theek 等^[29]利用 *Hrg*^{-/-} 基因敲除和野生型小鼠研究小鼠 T241 纤维肉瘤和 Panc02 胰腺癌细胞,发现 HRG 缺乏导致异常的肿瘤血管生成加快肿瘤生长和转移,同样证明了

HRG 抑制肿瘤生长和转移的作用。肿瘤血管异常和异质性通常是由过度的促血管生成信号刺激造成的,血管异常会阻碍药物有效进入肿瘤,HRG 提高血管成熟程度和灌注,减少缺氧诱导因子产生,提高化疗治疗效率^[27]。Cedervall 等^[30]研究发现在 HRG 缺乏小鼠体内血小板激活后通过 TBK1、Akt2 和 PDGFRb 信号通路促进胰腺肿瘤细胞存活、血管生成和上皮间质转化。HRG 通过对血小板激活的负性调节抑制肿瘤血管生成和转移,是一种肿瘤抑制因子。ILK 和桩蛋白复合物对 ILK 到粘着斑的亚细胞定位和细胞迁移是必需的,FAK 对粘着斑的功能有重要作用。Dixelius 等^[17]研究发现 HRG 的 HRGP330 区域在小鼠体内抑制 VEGF 介导的 ILK 和桩蛋白复合物的形成以及 FAK 和 α -肌动蛋白酪氨酸磷酸化,从而抑制胰腺癌血管生成。Karrlander 等^[31]研究发现 HRG 在小鼠体内能够抑制 PDGFB 诱导的脑胶质母细胞瘤的发生,并且通过抑制肿瘤血管生成抑制高级别脑胶质母细胞瘤的进展。

3 HRG 对肿瘤免疫的调节

在过去数十年研究进程中,肿瘤逐渐被视为一个器官,其复杂程度甚至超过正常组织^[32]。由血管网络滋养的内皮细胞、免疫细胞和成纤维细胞等以及细胞外成分构成复杂的肿瘤微环境。肿瘤微环境不仅在肿瘤的发生、发展和转移过程中起关键作用,而且对治疗效果也有重要的影响。其中免疫治疗正在改变晚期癌症的治疗格局,但是仍有很多患者对免疫治疗无反应,这使得免疫治疗耐药机制以及如何提高免疫治疗疗效成为了研究的热点。HRG 在肿瘤微环境尤其肿瘤免疫调节中被证明同样具有重要作用。

3.1 HRG 调节免疫细胞黏附功能

免疫细胞通过多种黏附分子介导与其他细胞通信以及迁移到炎症部位。既往的研究发现 HRG 在调控免疫细胞黏附中可能发挥着正向或负向调节的作用。体外实验研究表明 HRG 能够增强 T 细胞的黏附和迁移^[33]。锌显著增强了 HRG 与 T 细胞的结合能力,并且 HRG 和锌离子在调节 T 细胞与其他细胞或细胞外基质的黏附中起重要作用^[34]。因此,HRG 能够正向调节 T 细胞的黏附作用。但是,也有研究观察到 HRG 能够抑制 T 细胞玫瑰花节的形成,

HRG 抑制 T 细胞的增殖活化从而抑制免疫功能^[35]。体内凋亡、坏死的细胞及时被免疫系统清除能够维持内环境的稳定。有研究发现 HRG 能够充当凋亡细胞上的 DNA 与人巨噬细胞上的 Fc γ 受体之间的桥梁,是巨噬细胞清除凋亡细胞的关键生理介质^[36]。用 HRG 预处理炎症性小鼠腹膜巨噬细胞可增强 Fc γ 受体介导的其结合和吞噬能力^[37]。也有研究认为 HRG 具有选择性识别坏死细胞的独特特性,并且通过促进吞噬细胞对坏死而非凋亡细胞的摄取和清除,对体内稳态的维持起重要的生理调节作用^[38]。

3.2 HRG 调节肿瘤相关巨噬细胞功能

肿瘤相关巨噬细胞(TAM)是肿瘤发展过程中的重要调节因素,其可能来自组织驻留或衍生自骨髓和脾脏的外周血库。TAM 表型的动态变化会影响肿瘤的发生发展和转移,而 TAM 亚群极化是造成这些现象的原因^[39]。通常 M1 型巨噬细胞具有促炎症活性、抗原呈递和肿瘤溶解等特性,M2 型巨噬细胞具有促进血管生成和肿瘤浸润,抑制树突细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤性细胞从而抑制抗肿瘤免疫等特性^[40]。HRG 通过下调 PIGF 信号通路,使 TAM 极化从 M2 型向抑制肿瘤的 M1 型倾斜,促进抗肿瘤免疫反应和血管正常化,抑制肿瘤的生长和转移^[27]。Tugues 等^[28]也发现 HRG 缺乏与抗肿瘤免疫反应抑制有关,肿瘤微环境中 M2 型巨噬细胞浸润增加,树突状细胞和细胞毒性 T 细胞浸润减少,从另一面证实了 HRG 调节肿瘤微环境抑制肿瘤的作用。在神经胶质瘤中,HRG 通过斯钙素抑制肿瘤中免疫抑制性的 TAM 和调节性 T 细胞增强抗肿瘤免疫效应^[41]。HRG 还可通过 CLEC-1B 降低 PD-1 表达增强自然杀伤细胞的功能^[42]。HRG 在肿瘤微环境中的作用使其成为抗肿瘤免疫治疗中的一个潜在靶点。

4 HRG 在肿瘤预后预测中的价值

随着二代测序的逐渐普及,临床上越来越多的疾病在基因组和转录组的相关特征逐渐被人们认识并与传统染色技术一起用于疾病的诊断、预测和治疗。HRG 在多种肿瘤中转录和翻译水平的高低对患者临床预后的预测价值也逐渐被挖掘。已有研究发现 N 端糖基化的 HRG 通过 FGF-Erk1/2 信号通路抑制 Erk1/2 磷酸化从而抑制肝细胞癌的生长^[43]。HRG

在肝癌中转录水平越低患者预后越差^[44]。我们通过公共数据库的数据分析,发现 HRG 在肾透明细胞癌和正常肾组织中基因表达具有显著差异,肿瘤组织中 HRG 表达水平越低患者总生存期越短,HRG 可作为肾透明细胞癌患者的一种预后预测标志物^[45]。胰腺癌患者组织样本免疫组织化学染色研究显示,与胰腺正常组织相比胰腺癌组织中 HRG 低表达,HRG 低表达与胰腺癌淋巴结转移、肿瘤大小、肿瘤分期相关,并且是胰腺癌患者预后不良的独立预后预测因素^[46]。另一项关于高级别胰腺癌患者预后预测生物标志物的临床研究发现,血清中 HRG 含量越高患者总生存期越长^[47]。Matboli 等^[48]对乳腺癌肿瘤组织中 HRG 的 RNA 水平和血清中 HRG 蛋白含量进行检测,发现 HRG 在血清中的蛋白含量在早期乳腺癌患者中较晚期乳腺癌高。血清 HRG 水平降低多发生在晚期肺癌患者中,并且与疾病分期和血栓前血凝块形成相关^[49]。上述研究表明在多种肿瘤组织中 HRG 表达越低患者预后越差,HRG 可作为一种肿瘤预后预测因子,HRG 基因可能是一种抑癌基因。另外,还有研究发现在转移性结直肠癌患者中 HRG 基因单核苷酸多态性与预后相关^[50]。

5 结 语

肿瘤发病率的逐年上升不仅威胁患者生命健康,而且增加全球负担。虽然对肿瘤的诊断和治疗已经取得很大进展但仍有许多问题亟需研究和解决。肿瘤发生发展的机制尚未完全阐明,肿瘤生物标志物寻找以及免疫治疗有效率的提高都是目前肿瘤研究中的热点问题。HRG 在肝癌、胰腺癌和乳腺癌等肿瘤的发生发展中能够直接抑制或者通过影响肿瘤微环境间接抑制肿瘤生长。HRG 的功能已经在肿瘤细胞系和动物模型中进行了大量实验研究,但很多结果尚需在临床验证。HRG 可以通过抑制肿瘤血管生成起到抑制肿瘤的作用,并且能够使肿瘤血管正常化提高药物治疗效果,同时 HRG 的多结构域还使其具有促进血管生成的功能,这两种功能状态可能取决于肿瘤类型和环境条件。HRG 调节肿瘤微环境中多种细胞的黏附和分化,促进 TAM 向 M1 型极化,增强抗肿瘤免疫。在肝癌、肾癌和胰腺癌组织中 HRG 低表达提示患者预后不佳,起到预后标志物的

作用。总之,随着 HRG 在肿瘤血管生成和免疫微环境中作用研究的不断深入,HRG 作为一种潜在的肿瘤预后预测生物标志物和抗肿瘤药物治疗靶点为肿瘤的治疗提供了新的思路。

参考文献:

- [1] Heimburger N, Haupt H, Kranz T, et al. Human serum proteins with high affinity to carboxymethylcellulose. II. Physico-chemical and immunological characterization of a histidine-rich 3,8s- 2 -glycoprotein (cm-protein i) [J]. Hoppe Seylers Z Physiol Chem, 1972, 353(7): 1133-1140.
- [2] Leung LL, Harpel PC, Nachman RL, et al. Histidine-rich glycoprotein is present in human platelets and is released following thrombin stimulation [J]. Blood, 1983, 62 (5): 1016-1021.
- [3] Koide T, Foster D, Yoshitake S, et al. Amino acid sequence of human histidine-rich glycoprotein derived from the nucleotide sequence of its cDNA[J]. Biochemistry, 1986, 25(8): 2220-2225.
- [4] Lee C, Bongcam-Rudloff E, Sollner C, et al. Type 3 cystatins, fetuins, kininogen and histidine-rich glycoprotein[J]. Front Biosci(Landmark Ed), 2009, 14: 2911-2922.
- [5] Poon IK, Patel KK, Davis DS, et al. Histidine-rich glycoprotein; the swiss army knife of mammalian plasma [J]. Blood, 2011, 117(7): 2093-2101.
- [6] Kassar O, Schwarz-Linek U, Blindauer CA, et al. Plasma free fatty acid levels influence zn (2+) -dependent histidine-rich glycoprotein-heparin interactions via an allosteric switch on serum albumin[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13 (1): 101-110.
- [7] Rydengård V, Olsson AK, Mörgelin M, et al. Histidine-rich glycoprotein exerts antibacterial activity[J]. FEBS J, 2007, 274(2): 377-389.
- [8] Dantas E, Erra Díaz F, Pereyra Gerber P, et al. Histidine-rich glycoprotein inhibits hiv-1 infection in a ph-dependent manner[J]. J Virol, 2019, 93(4): e01749-18.
- [9] Zhong H, Wake H, Liu K, et al. Effects of histidine-rich glycoprotein on erythrocyte aggregation and hemolysis; implications for a role under septic conditions[J]. J Pharmacol Sci, 2018, 136(3): 97-106.
- [10] Kluft C, Los P. Modified crossed immunoelectrophoresis to study with whole plasma the reversible complex formation of histidine-rich glycoprotein with plasminogen[J]. Thromb Haemost, 1988, 60(3): 411-414.
- [11] Jones AL, Hulett MD, Altin JG, et al. Plasminogen is tethered with high affinity to the cell surface by the plasma protein, histidine-rich glycoprotein[J]. J Biol Chem, 2004, 279 (37): 38267-38276.
- [12] Vu TT, Stafford AR, Leslie BA, et al. Histidine-rich glycoprotein binds fibrin (ogen) with high affinity and competes with thrombin for binding to the gamma'-chain [J]. J Biol Chem, 2011, 286(35): 30314-30323.
- [13] Kassar O, McMahon SA, Thompson R, et al. Crystal structure of histidine-rich glycoprotein n2 domain reveals redox activity at an interdomain disulfide bridge; implications for angiogenic regulation [J]. Blood, 2014, 123(12): 1948-1955.
- [14] Zhang JC, Claffey K, Sakthivel R, et al. Two-chain high molecular weight kininogen induces endothelial cell apoptosis and inhibits angiogenesis: partial activity within domain 5[J]. FASEB J, 2000, 14(15): 2589-2600.
- [15] Juarez JC, Guan X, Shipulina NV, et al. Histidine-proline-rich glycoprotein has potent antiangiogenic activity mediated through the histidine-proline-rich domain [J]. Cancer Res, 2002, 62(18): 5344-5350.
- [16] Lee C, Dixelius J, Thulin A, et al. Signal transduction in endothelial cells by the angiogenesis inhibitor histidine-rich glycoprotein targets focal adhesions[J]. Exp Cell Res, 2006, 312(13): 2547-2556.
- [17] Dixelius J, Olsson AK, Thulin A, et al. Minimal active domain and mechanism of action of the angiogenesis inhibitor histidine-rich glycoprotein[J]. Cancer Res, 2006, 66 (4): 2089-2097.
- [18] Olsson AK, Larsson H, Dixelius J, et al. A fragment of histidine-rich glycoprotein is a potent inhibitor of tumor vascularization[J]. Cancer Res, 2004, 64(2): 599-605.
- [19] Lahav J, Schwartz MA, Hynes RO. Analysis of platelet adhesion with a radioactive chemical crosslinking reagent: interaction of thrombospondin with fibronectin and collagen[J]. Cell, 1982, 31(1): 253-262.
- [20] Leung LL, Nachman RL, Harpel PC. Complex formation of platelet thrombospondin with histidine-rich glycoprotein[J]. J Clinical Invest, 1984, 73(1): 5-12.
- [21] Adams JC, Lawler J. The thrombospondins[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2011, 3(10): a009712.
- [22] Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. Cd36: a class b scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism[J]. J Clin Invest, 2001, 108(6): 785-791.
- [23] Simantov R, Febbraio M, Crombie R, et al. Histidine-rich glycoprotein inhibits the antiangiogenic effect of thrombospondin-1[J]. J Clin Invest, 2001, 107(1): 45-52.
- [24] Simantov R, Febbraio M, Silverstein RL. The antiangiogenic effect of thrombospondin-2 is mediated by cd36 and modulated by histidine-rich glycoprotein [J]. Matrix Biol, 2005, 24(1): 27-34.

- [25] Jiménez B, Volpert OV, Crawford SE, et al. Signals leading to apoptosis-dependent inhibition of neovascularization by thrombospondin-1[J]. *Nature Med*, 2000, 6(1):41–48.
- [26] Gao S, Wake H, Sakaguchi M, et al. Histidine-rich glycoprotein inhibits high-mobility group box-1-mediated pathways in vascular endothelial cells through clec-1a [J]. *i-Science*, 2020, 23(6):101180.
- [27] Rolny C, Mazzone M, Tugues S, et al. Hrg inhibits tumor growth and metastasis by inducing macrophage polarization and vessel normalization through downregulation of plgf[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(1):31–44.
- [28] Tugues S, Honjo S, König C, et al. Genetic deficiency in plasma protein hrg enhances tumor growth and metastasis by exacerbating immune escape and vessel abnormalization[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(8):1953–1963.
- [29] Theek B, Baues M, Gremse F, et al. Histidine-rich glycoprotein-induced vascular normalization improves epr-mediated drug targeting to and into tumors [J]. *J Control Release*, 2018, 282:25–34.
- [30] Cedervall J, Zhang Y, Ringvall M, et al. Hrg regulates tumor progression, epithelial to mesenchymal transition and metastasis via platelet-induced signaling in the pre-tumorigenic microenvironment [J]. *Angiogenesis*, 2013, 16(4):889–902.
- [31] Kärlander M, Lindberg N, Olofsson T, et al. Histidine-rich glycoprotein can prevent development of mouse experimental glioblastoma[J]. *PLoS One*, 2009, 4(12):e8536.
- [32] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646–674.
- [33] Lamb-Wharton RJ, Morgan WT. Induction of t-lymphocyte adhesion by histidine-proline-rich glycoprotein and concanavalin[J]. *Cell Immunol*, 1993, 152(2):544–555.
- [34] Olsen HM, Parish CR, Altin JG. Histidine-rich glycoprotein binding to t-cell lines and its effect on t-cell substratum adhesion is strongly potentiated by zinc[J]. *Immunology*, 1996, 88(2):198–206.
- [35] Shatsky M, Saigo K, Burdach S, et al. Histidine-rich glycoprotein blocks T cell rosette formation and modulates both T cell activation and immunoregulation [J]. *J Biol Chem*, 1989, 264(14):8254–8259.
- [36] Gorgani NN, Smith BA, Kono DH, et al. Histidine-rich glycoprotein binds to DNA and fc gamma ri and potentiates the ingestion of apoptotic cells by macrophages [J]. *J Immunol*, 2002, 169(9):4745–4751.
- [37] Chang NS, Leu RW, Rummage JA, et al. Regulation of macrophage fc receptor expression and phagocytosis by histidine-rich glycoprotein [J]. *Immunology*, 1992, 77(4):532–538.
- [38] Jones AL, Poon IK, Hulett MD, et al. Histidine-rich glycoprotein specifically binds to necrotic cells via its amino-terminal domain and facilitates necrotic cell phagocytosis [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(42):35733–35741.
- [39] Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis[J]. *Cell*, 2010, 141(1):39–51.
- [40] Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2):231–237.
- [41] Roche FP, Pietilä I, Kaito H, et al. Leukocyte differentiation by histidine-rich glycoprotein/stanniocalcin-2 complex regulates murine glioma growth through modulation of antitumor immunity[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(9):1961–1972.
- [42] Nishimura Y, Wake H, Teshigawara K, et al. Histidine-rich glycoprotein augments natural killer cell function by modulating PD-1 expression via clec-1b [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 7(3):e00481.
- [43] Zhang Q, Jiang K, Li Y, et al. Histidine-rich glycoprotein function in hepatocellular carcinoma depends on its n-glycosylation status, and it regulates cell proliferation by inhibiting erk1/2 phosphorylation [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30):30222–30231.
- [44] Cai P, Zheng H, She J, et al. Molecular mechanism of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma derived from a bioinformatics analysis[J]. *Toxins*, 2020, 12(3):203.
- [45] Zhang F, Wu P, Wang Y, et al. Identification of significant genes with prognostic influence in clear cell renal cell carcinoma via bioinformatics analysis [J]. *Transl Androl Urol*, 2020, 9(2):452–461.
- [46] Chen XL, Xie KX, Yang ZL, et al. Expression of FXR and HRG and their clinicopathological significance in benign and malignant pancreatic lesions [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(6):2111–2120.
- [47] Roberts AS, Campa MJ, Gottlin EB, et al. Identification of potential prognostic biomarkers in patients with untreated, advanced pancreatic cancer from a phase 3 trial (cancer and leukemia group b 80303)[J]. *Cancer*, 2012, 118(2):571–578.
- [48] Matboli M, Eissa S, Said H. Evaluation of histidine-rich glycoprotein tissue RNA and serum protein as novel markers for breast cancer[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(4):897.
- [49] Winiarska A, Zareba L, Krolczyk G, et al. Decreased levels of histidine-rich glycoprotein in advanced lung cancer: association with prothrombotic alterations [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019:8170759.
- [50] Sunakawa Y, Stintzing S, Cao S, et al. Variations in genes regulating tumor-associated macrophages (tams) to predict outcomes of bevacizumab-based treatment in patients with metastatic colorectal cancer: results from tribe and fire 3 trials[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12):2450–2456.