

## 基底膜蛋白表达对子宫内膜癌及其免疫浸润的关系分析

张莺<sup>1)</sup>, 罗相如<sup>1)</sup>, 王星<sup>1)</sup>, 赵盼<sup>2)</sup>, 廉坤<sup>3)</sup>, 李元琴<sup>2)</sup>, 邵明琨<sup>1)</sup>

(1)昆明医科大学第二附属医院产科, 云南昆明 650101; 2)彝良县人民医院妇产科, 云南昭通 657600; 3)昆明医科大学第二附属医院神经外科, 云南昆明 650101)

[摘要] **目的** 探讨基底膜蛋白(Hub 基因)与子宫内膜癌的预后、免疫浸润及泛癌的关系, 建立临床预后模型。**方法** 利用癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)子宫内膜癌数据库中的子宫内膜癌组织及癌旁组织表达谱和临床信息, 筛选出差异常表达基因, 对 LncRNA 共表达的 mRNA 进行 GO 富集分析及 KEGG 信号通路分析, 将子宫内膜癌与癌旁组织的差异基因与基底膜蛋白基因进行交集, 将筛选出的差异表达基因与生存状态、生存时间进行合并通过 Lasso-cox 回归分析筛选出 Hub 基因, 利用多因素 Cox 回归分析建立预后模型, 进一步进行泛癌分析以及免疫浸润相关性分析。**结果** 确定了 6 个与子宫内膜癌患者预后相关的 Hub 基因, ADAMTS5、EVA1C、THBS4、CTSD、ITGAV 和 LAMA1, 发现患者随着风险评分增加, 患者生存率明显下降。进行泛癌分析发现这 6 个基因在大多数癌症类型中显著差异( $P < 0.05$ ), 且在多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiform, GBMLGG)、脑低级别胶质瘤(low grade glioma, LGG)、急性髓细胞样白血病(acute myeloid leukemia, LAML)、葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UVM)、肾上腺皮质癌(adrenocortical carcinoma, ACC)等癌症中高表达预后差。并探究了这些基因在肿瘤免疫治疗中的潜在作用发现与 Th17 cells、Th2 cells、NK CD56bright cells 等免疫细胞存在显著负相关( $P < 0.01$ ), 与 Tcm、iDC、Eosinophils、aDC 等免疫细胞存在显著正相关( $P < 0.01$ )。**结论** 基底膜蛋白基因在子宫内膜癌的诊断和预后方面具有较高的临床价值, 可作为子宫内膜癌患者的预后标志物和潜在治疗靶点。

[关键词] 基底膜蛋白基因; 子宫内膜癌; 预后; 免疫浸润

[中图分类号] R737.33 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)12-0065-10

## Analysis on the Expression of Basement Membrane Protein in Endometrial Carcinoma and Its Relationship with Immune Invasion

ZHANG Ying<sup>1)</sup>, LUO Xiangru<sup>1)</sup>, WANG Xing<sup>1)</sup>, ZHAO Pan<sup>2)</sup>,  
LIAN Kun<sup>3)</sup>, LI Yuanqin<sup>2)</sup>, SHAO Mingkun<sup>1)</sup>

(1) Dept. of Obstetrics, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101; 2) Dept. of Obstetrics and Gynecology, Yiliang County People's Hospital, Zhaotong Yunnan 657600; 3) Dept. of Neurosurgery, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** Immune infiltration, as well as their implications across various cancers, and to establish a clinical prognostic model based on the findings. **Methods** The expression profile and clinical information of endometrial cancer tissue and adjacent tissues in TCGA endometrial cancer database were used, the differential expression genes were screened out for analysis, and the mRNA co-expressed by LncRNA was analyzed by GO enrichment and KEGG signaling pathway. The differential genes between endometrial cancer and adjacent

[收稿日期] 2024-04-05

[基金项目] 昆明医科大学第二附属医院人才梯队项目后备人才(RCTDHB202312)

[作者简介] 张莺(1991~), 女, 云南昆明人, 主治医师, 在读硕士研究生, 主要从事妇产科临床研究工作。

[通信作者] 邵明琨, E-mail: 19091302@qq.com

tissues were intersected with the basement membrane protein genes. The selected differentially expressed genes were combined with survival status and survival time to screen out Hub genes by Lasso-cox regression analysis. Multivariate Cox regression analysis was used to establish a prognostic model, and pan-cancer analysis and immunoinfiltration correlation analysis were further performed. **Results** Six basal membrane protein Hub genes, ADAMTS5, EVA1C, THBS4, CTSD, ITGAV and LAMA1, were identified as associated with the prognosis of patients with endometrial cancer, and found that the survival rate of patients decreased significantly with the increase of risk score. Pan-cancer analysis found that these 6 genes were significantly different in most cancer types, and high expression in GBMLGG (glioma), LGG (low-grade glioma of the brain), LAML (acute myeloid leukemia), UVM (Uveal melanoma), ACC (adrenal cortical cancer) and other cancers had poor prognosis. The potential role of these genes in tumor immunotherapy was also explored, and significant negative correlation was found with Th17 cells, Th2 cells, NK CD56 bright cells and other immune cells ( $P < 0.01$ ), and significant positive correlation was found with Tcm, iDC, Eosinophils, aDC and other immune cells ( $P < 0.01$ ). **Conclusion**

Basal membrane protein gene has high clinical value in the diagnosis and prognosis of endometrial cancer, and can be used as a prognostic marker and potential therapeutic target for patients with endometrial cancer.

[ **Key words** ] Basement membrane protein gene; Endometrial carcinoma; Prognosis; Immune infiltration

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是1种源自子宫内膜腺体的恶性肿瘤,属于女性生殖器3大恶性肿瘤之一<sup>[1-2]</sup>,其发病率约占女性癌症的7%<sup>[3]</sup>,占生殖道恶性肿瘤的20%~30%<sup>[4]</sup>。其发病机制尚不清楚,可能与长期雌激素刺激、肥胖、高血压、糖尿病、不孕或绝经、遗传等因素有关<sup>[5-7]</sup>。近年来,子宫内膜癌的患病率有所增加,同时随着经济状况改善,人们的平均预期寿命也较前增加了。尽管子宫内膜癌患者的治疗效果似乎很乐观,但用于检测子宫内膜癌生物标志物验证仍然存在挑战<sup>[8-9]</sup>。基底膜(basallamina, BM)是细胞外基质特化而形成的1种柔软、坚韧的网膜结构,研究表明,BM相关成分的遗传缺陷可能导致患者的疾病表型,表现在视网膜<sup>[10-11]</sup>、肾脏<sup>[12]</sup>、血管<sup>[13]</sup>、骨骼系统<sup>[14]</sup>和肌肉<sup>[15]</sup>等各个方面。基底膜蛋白是免疫疾病中自身抗体的靶标,基底膜蛋白表达和周转缺陷是癌症、糖尿病和纤维化的关键致病方面。作为1种屏障结构,BM在癌细胞迁移和浸润过程中起着重要作用,防止其进入血液和淋巴管系统<sup>[16]</sup>。癌细胞在传播时,BM会限制其对血液和淋巴管的入侵(腔内)和迁移(外渗)方式,这一过程与90%的癌症死亡相关<sup>[17]</sup>。细胞通过BMS进入周围区域后,5年存活率显著降低<sup>[18]</sup>。BM的作用在于防止癌细胞侵入、迁移和蔓延,对于癌症的增长和传播具有至关重要的意义<sup>[19-20]</sup>。

本研究利用公共数据库TCGA中提供的子宫内膜癌及癌旁组织RNA-seq数据,筛选潜在的子宫内膜癌和癌旁组织的相关显著差异基因,随后

进行生存预后分析,为临床医生治疗子宫内膜癌提供新的参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资源与处理

研究团队从TCGA数据库中获取了子宫内膜癌(uterine corpus endometrial carcinoma, UCEC)及其癌旁组织的RNA表达谱和临床信息。在去除重复样本后,他们收集了544个子宫内膜癌基因样本和35个癌旁组织样本。将以Fragments Per Kilobase per Million(FPKM)格式存储的RNAseq转换为(transcripts per million reads, TPM)格式,并进行了对数转换,以便进行后续分析。使用R语言对基因表达数据进行处理,将基因探针ID映射为对应的基因符号,生成含有标准国际基因名称的矩阵文件,清除无对应基因名和探针对应多个基因的数据,对多个探针映射到基因的数据取平均值<sup>[21]</sup>。从BMBASE数据库<sup>[22]</sup>(<https://bmbase.manchester.ac.uk>)提取了222个基底膜基因的表达。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 差异表达基因的筛选** 使用R语言包中的“edgeR”对子宫内膜癌组织和正常组织的CRGs表达数据进行差异性分析,筛选条件为 $P < 0.05$ 且 $|\log_2$ 差异倍数(fold change, FC)|大于1.5。

**1.2.2 差异表达基因的GO和KEGG富集分析** 使用R软件包org.Hs.eg.db(version 3.1.0)中的基因的GO注释及从KEGG Pathway注释,将基因映射到

注释集中, 使用 R 软件包 ClusterProfiler (version 3.14.3) 进行富集分析并得到结果。设置最小基因集为 5, 最大基因集为 5000,  $P < 0.05$  和  $FDR < 0.25$  被认为具有统计学意义。利用韦恩图的方式, 将子宫内膜癌差异基因与 BM 的 222 个基底膜基因进行比较。

**1.2.3 建立与评估 UCEC 预后模型** 合并筛选出的差异表达基因与子宫内膜癌患者的生存状态和生存时间。经过 Lasso-cox 回归分析以及多因素 Cox 回归分析, 确定与子宫内膜癌预后相关的差异基因以及计算它们的回归系数, 建立子宫内膜癌预后风险预测模型。依据风险评分的中位数, 将子宫内膜癌患者分成 2 组, 分别为高危及低危组, 并应用 “survminer” R 包对 2 组的总生存期 (overall survival, OS) 进行生存分析。另外, 评估子宫内膜癌患者预后的风险评分预测能力, 绘制了 C-index 曲线和 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC)。

**1.2.4 泛癌分析** 从 TCGA 数据库中下载了经统一标准化的泛癌数据集: TCGA TARGET GTEx (PANCAN,  $N=19131$ ,  $G=60499$ ), 从中提取了基因在各个样本中的表达数据, 筛选了样本来源为: 正常实体组织、原发性实体肿瘤、原发性肿瘤、正常组织、原发性血癌-骨髓、原发性血癌-外周血的样本, 更进一步的对每个表达值进行了  $\log_2(x+0.001)$  变换, 还剔除了单个癌种中样本个数小于 3 个的癌种, 最终获得了 34 个癌种的表达数据。

**1.2.5 免疫浸润相关性分析** 采用 GSVA 软件包中的 ssGSEA 算法, 根据 Immunity 杂志提供的免疫细胞标志物, 分析 TCGA 数据库中 TCGA-UCEC (子宫内膜癌) 项目的 TPM 格式数据和临床数据, 评估相应数据的免疫浸润水平,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**1.2.6 统计学处理** 使用 R 语言制作图表和统计学分析 (3.6.3 版)。采用 Wilcoxon 秩和检验分析非配对样本中 ADAMTS5、EVA1C、THBS4、CTSD、ITGAV、LAMA1 的表达情况。进行单因素 logistic 回归分析或单因素/多因素 cox 回归分析对显著差异进行统计学检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 筛选差异表达基因

从 TCGA-UCEC 资料库中提取相关数据比较

子宫内膜癌基因样本和癌旁组织样本, 结果显示 5882 个差异基因, 其中上调基因 2786 个, 下调基因 3096 个, 绘制火山图, 见图 1A 和图 1B。

### 2.2 KEGG、GO 富集分析不同基因

对差异基因进行 GO 富集分析, 结果显示这些基因在生物过程中主要集中在系统开发、细胞外区域、泡、动物器官发育、胞外区部分、解剖结构形态发生、细胞外小泡、细胞外细胞器、细胞外外来体、循环系统发展等, 见图 1C。KEGG 通路分析提示, 差异基因主要富集于以下途径中, 见图 1D, 癌症的途径、癌症中的蛋白聚糖、焦点粘连、轴突导向、胃癌、血管平滑肌收缩、细胞凋亡、细胞周期、AGE-RAGE 信号通路与糖尿病并发症、ECM-受体相互作用等。

### 2.3 与基底膜蛋白基因交集

从基底膜数据系统提取 222 个基底膜基因的表达, 与子宫内膜癌及癌旁差异基因进行交集, 得出 108 个交集基因, 见图 2A。

### 2.4 建立预后模型

对 108 个交集基因整合生存时间、生存状态和基因表达数据, 利用 lasso-cox 方法进行回归分析, 设置 Lambda 值为 0.0565552971333623, 最终获得了 11 个基因, 见图 2B 和 2C。进一步进行多因素 Cox 回归分析结果, 检出回归系数和显著性明显的 6 个基因: ADAMTS5、EVA1C、THBS4、CTSD、ITGAV、LAMA1, 见图 2D。

### 2.5 风险评分模型的预后

对于 544 位子宫内膜癌患者, 利用风险评分公式进行计算, 得出其相应的风险值, 并按照中位值将患者分为高风险和低风险 2 组。随着风险评分的不断增加, 病人的生存率呈现显著下降的风险曲线和散点图, 见图 3A。通过对风险评分和临床特征进行计算, 可以预测子宫内膜癌患者 365 d(1 a)、1095 d(3 a)、1825 d(5 a) 生存率的 AUC 值, 研究表明, 风险评分可以有效预测子宫内膜癌患者 1 a、3 a、5 a 的生存率的 AUC 值分别为 0.7、0.72、0.76, 对临床实践有重要意义, 见图 3B。K-M 生存曲线比较 2 组之间的 OS(总生存期), 发现子宫内膜癌患者高风险组患者的 OS 低于低风险组 ( $P < 0.001$ ), 见图 3C。

### 2.6 泛癌分析

利用 TCGA 数据库, 研究了 ADAMTS5、EVA1C、THBS4、CTSD、ITGAV、LAMA1 在 34 种癌症患者和正常健康对照人群的表达水平的差异, ADAMTS5、EVA1C、THBS4、CTSD、ITGAV、



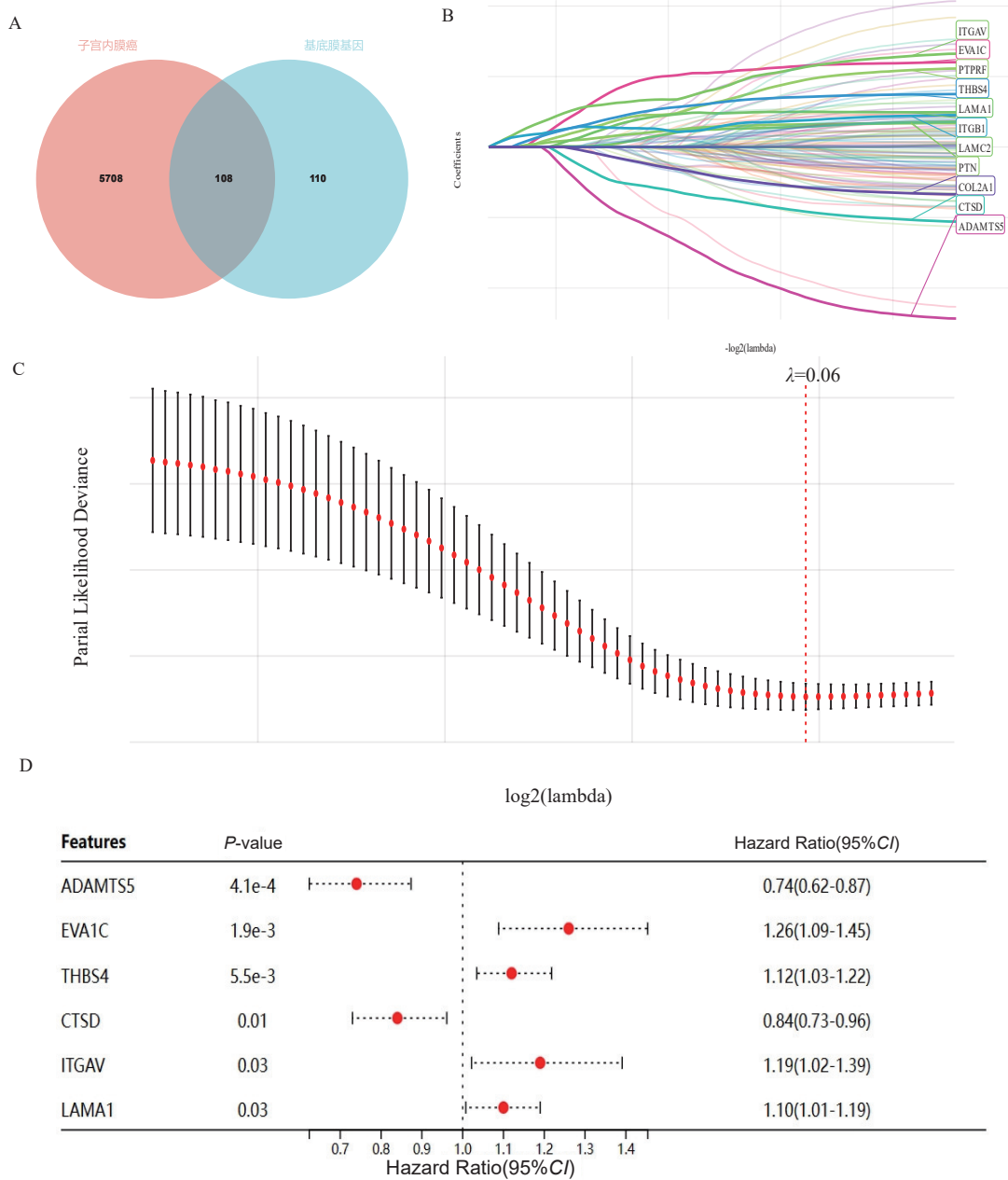


图 2 基因交集与建立预后模型

Fig. 2 Gene intersection and establishment of prognosis model

A: 子宫内膜癌与基底膜基因交集的韦恩图筛查 108 个基因; B、C: Lasso-cox 回归筛选出 11 个基因; D: 多因素 cox 回归筛选出 6 个基因

UCEC。CTSD 在 26 种肿瘤中观察到了显著上调 ( $P < 0.05$ ), 如 UCEC, 在 5 种肿瘤中观察到了显著下调 ( $P < 0.05$ )。ITGAV 在 18 种肿瘤中观察到了显著上调 ( $P < 0.05$ ), 9 种肿瘤中观察到了显著下调 ( $P < 0.05$ ), 如 UCEC。LAMA1 在 13 种肿瘤中观察到了显著上调 ( $P < 0.05$ ), 如 UCEC, 在 13 种肿瘤中观察到了显著下调 ( $P < 0.05$ )。ADAMTS5、EVA1C、THBS4、ITGAV 在 USEC 中显著下调 ( $P < 0.05$ ), CTSD、LAMA1 在 UCEC 中显著上调 ( $P < 0.05$ )。分析基因表达在肿瘤中的预后关系, 结果

表示 ADAMTS5、EVA1C、THBS4、CTSD、ITGAV、LAMA1 在 GBMLGG、LGG、LAML、UVM、ACC 等癌症中高表达预后差, 见图 5 和图 6。

### 2.7 免疫浸润分析

为了更准确地探究 ADAMTS5、EVA1C、THBS4、CTSD、ITGAV、LAMA1 表达与免疫浸润的相关性, 采用 ssGSEA 算法分析了 SERPINE1 表达与 24 个免疫细胞表达的相关性, 见图 7。结果表明, ADAMTS5 表达与 Tcm、Tgd、NK cells、T helper cells、Mast cells 中存在显著的正相关 ( $P <$

0.01), 与 Th17 cells、NKCD56bright cells、Cytotoxic cells、Treg、T cells、iDC 存在显著负相关。EVA1C 表达与 NK cells、Neutrophils、Eosinophils、NK

CD56bright cells、Mast cells、iDC 存在显著正相关, 与 Th2 cells 存在显著负相关。THBS4 与 NK cells、Eosinophils 存在显著正相关, 与 Th17

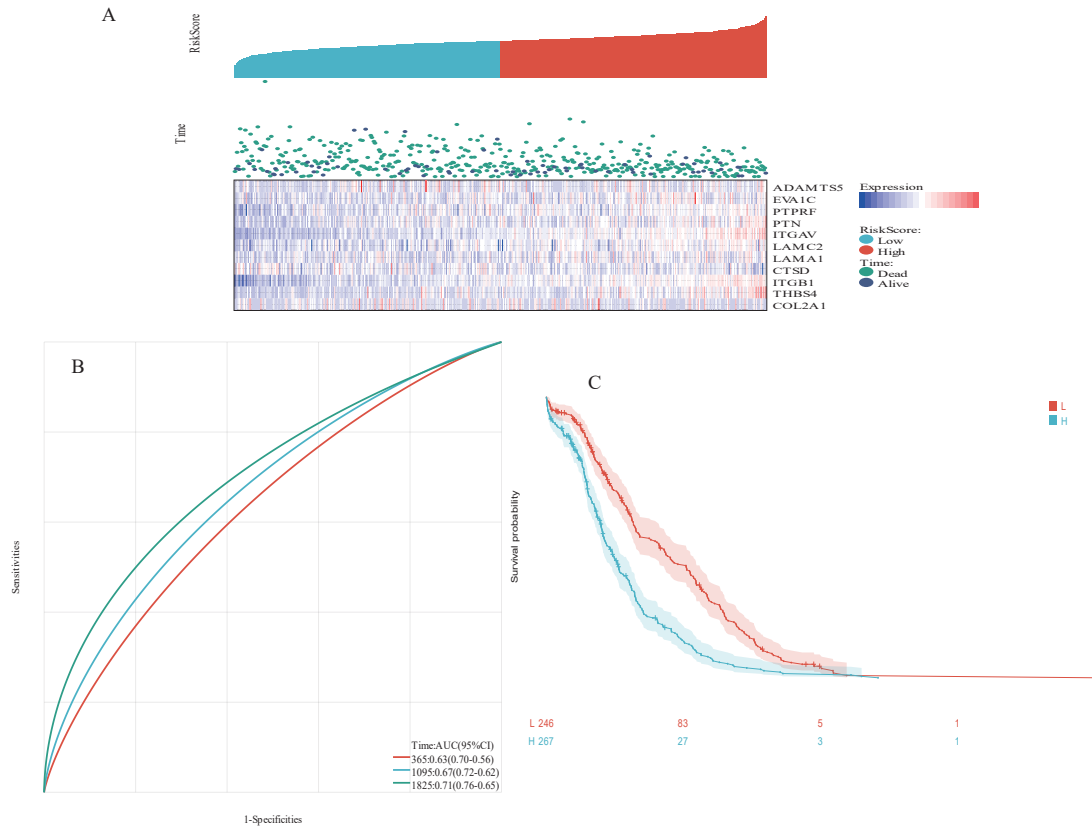
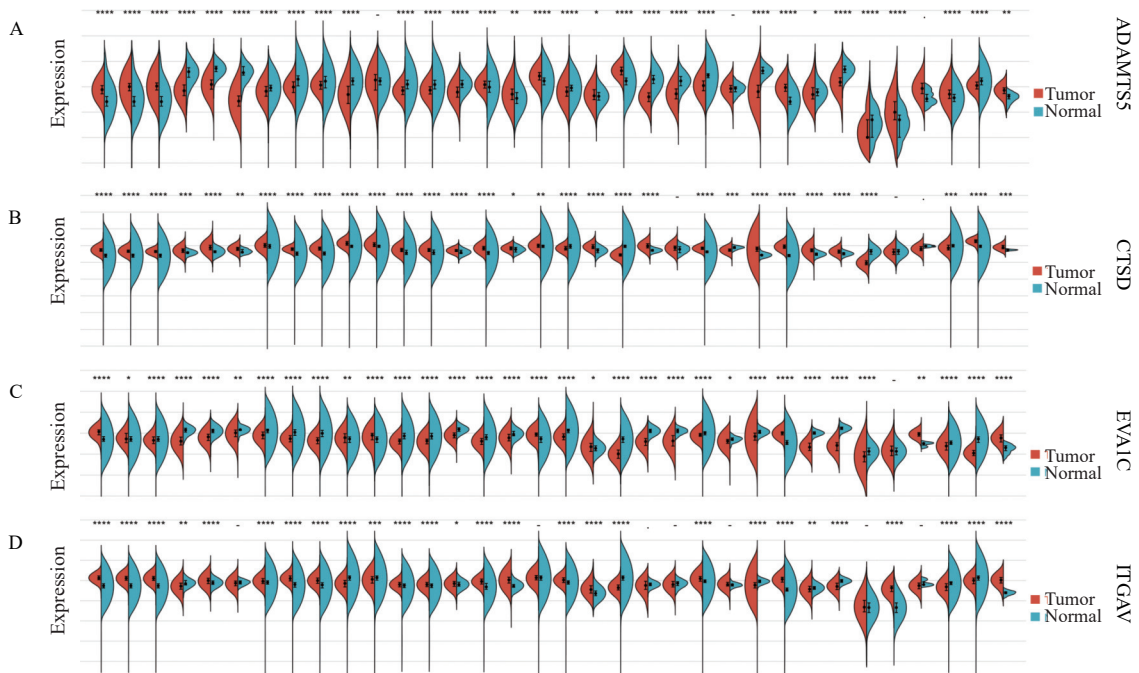


图 3 风险评分模型的预后

Fig. 3 Prognosis of risk scoring model

A: 11 个显著基因表达热图; B: 6 个基因 ROC 曲线; C: 6 个基因 Kaplan-Meier 生存曲线



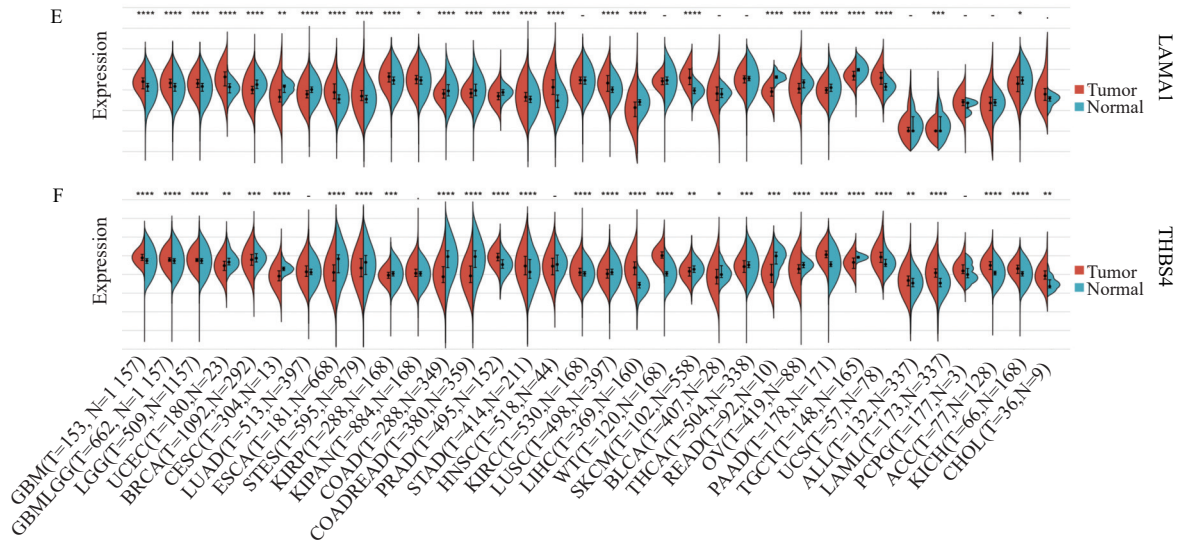


图 4 泛癌分析

Fig. 4 Pan-cancer analysis

A-F: 比较 TCGA 数据库和 GTEX 数据库中 ADAMTS5、EVA1C、THBS4、CTSD、ITGAV、LAMA1 基因表达差异的匹配分析。\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ;  $P < 0.001$ ; \*\*\* $P < 0.0001$ 。

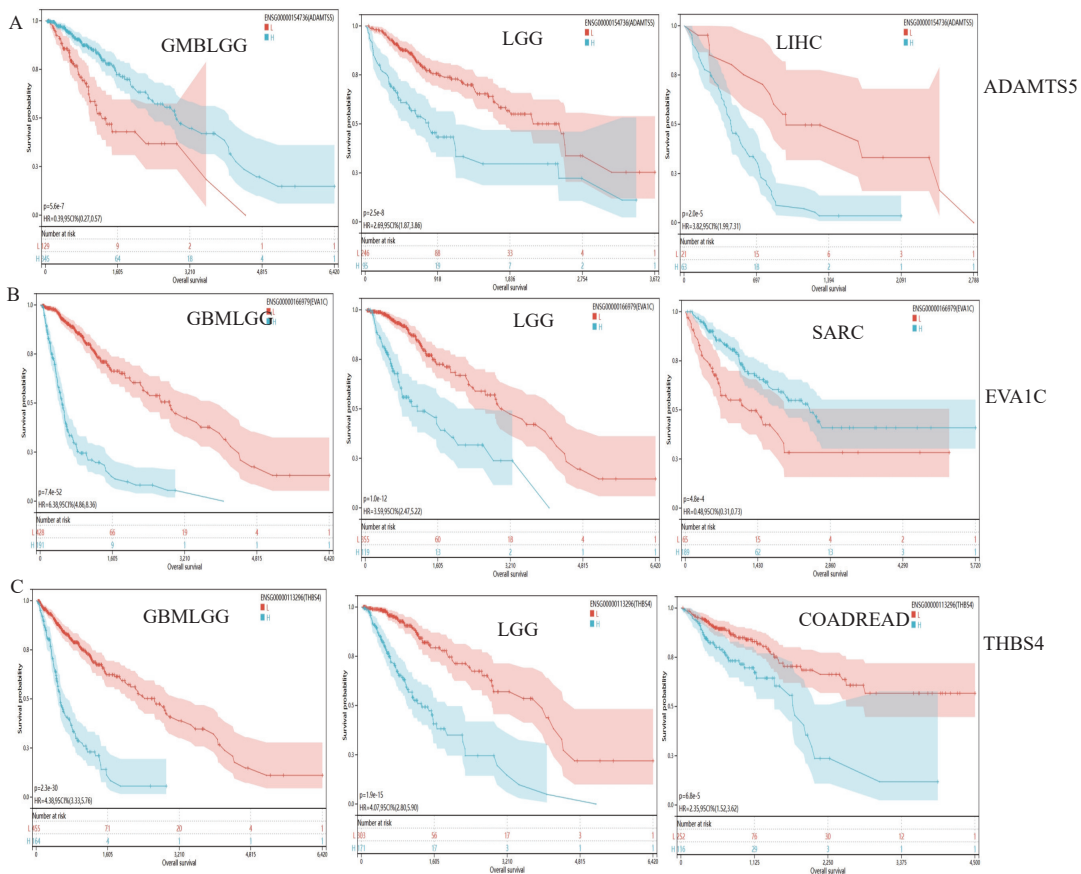


图 5 泛癌分析

Fig. 5 Pan-cancer analysis

A: ADAMTS5 在泛癌中的预后表达; B: BEVA1C 在泛癌中的预后表达; C: THBS4 在泛癌中的预后表达(GMBLGG:胶质瘤; LGG:脑低级别胶质瘤;SARC:肉瘤; COADREAD: 结直肠癌)。

cells、Cytotoxic cells、pDC、Treg 存在显著负相关。CTSD 与 Treg、T cells、NK CD56dim cells、B cells、

iDC、DC、Neutrophils、Cytotoxic cells、Th1 cells、Macrophages、aDC 存在显著正相关, 与 Tcm、T

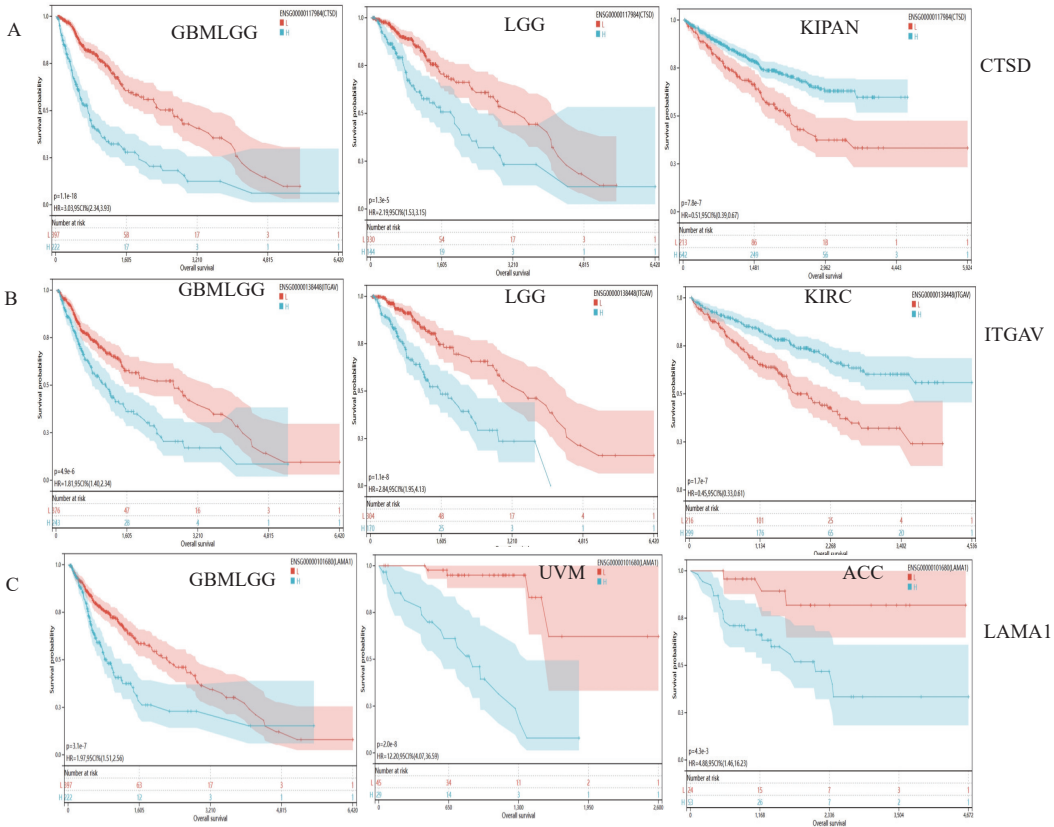


图 6 泛癌分析

Fig. 6 Pan-cancer analysis

A: CTSD 在泛癌中的预后表达; B: ITGAV 在泛癌中的预后表达; C: LAMA1 在泛癌中的预后表达(GBMLGG:胶质瘤; LGG:脑低级别胶质瘤; KIPAN:混合肾癌; LGG:脑低级别胶质瘤; SARC:肉瘤; KIRC:肾透明细胞癌; UVMU:葡萄膜黑色素瘤; ACC:肾上腺皮质癌)。

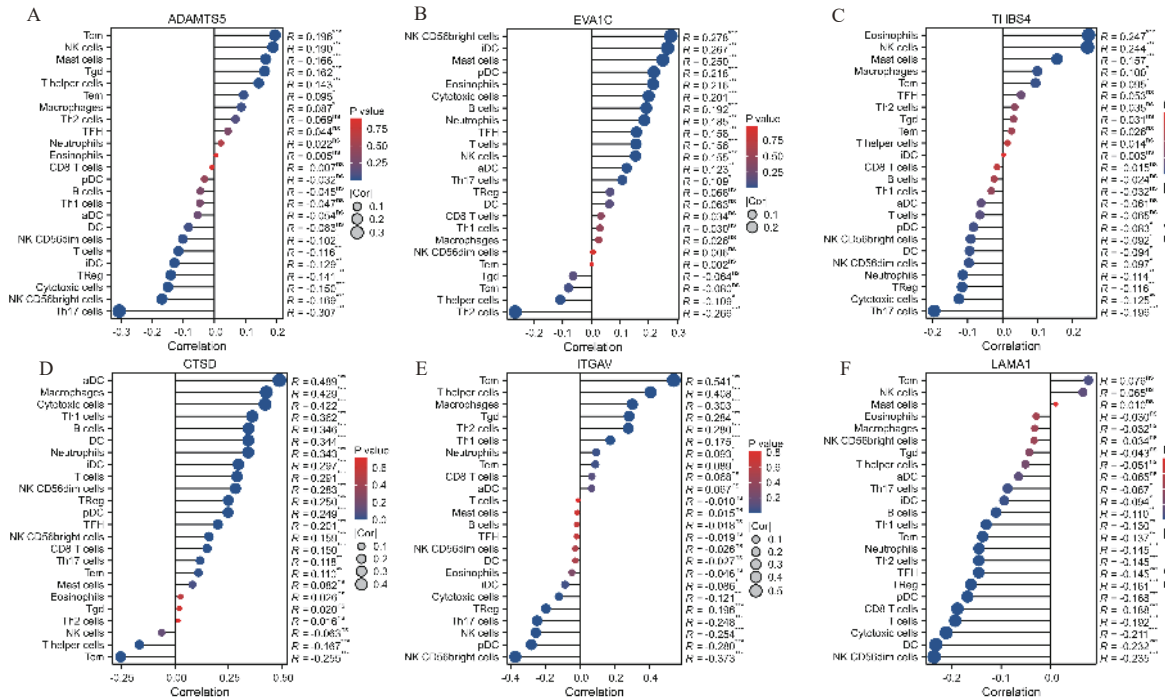


图 7 基因与免疫浸润细胞水平的相关性

Fig. 7 Correlation between genes and immune infiltrating cells

\*\*\* $P < 0.001$ 。A-F: ADAMTS5、EVA1C、THBS4、CTSD、ITGAV、LAMA1 表达与 24 种免疫细胞的相关性; \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ 。

helper cells 存在显著负相关。ITGAV 表达与 Macrophages、Tgd、Th2 cells、T helper cells、Tcm 存在显著正相关, 与 NK CD56bright cells、pDC、TReg、Th17 cells、NK cells、Cytotoxic cells 存在显著负相关。LAMA1 表达与 NK CD56dim cells、DC、Cytotoxic cells、pDC、T cells、CD8 T cells、TReg、TFH、Neutrophils、Tem 存在显著负相关, 未见显著正相关。

### 3 讨论

EC 作为常见的妇科恶性肿瘤<sup>[23]</sup>, 其与基底膜蛋白之间的关系是 1 个重要的研究领域。基底膜蛋白是参与细胞极性、信号传导、细胞外基质组织和细胞间相互作用等生物学过程的 1 类在基底膜结构中发挥重要作用的蛋白质。据研究显示, 基底膜蛋白在调控细胞增殖、迁移和侵袭中发挥着重要作用<sup>[24]</sup>。基底膜蛋白的异常表达可能与肿瘤的侵袭性和转移性有关<sup>[25]</sup>, 也可能与肿瘤的恶性程度和预后密切相关。此外, 通过调节肿瘤微环境中的细胞相互作用和信号传导, 基底膜蛋白可能在子宫内膜癌的发生和发展过程中扮演重要角色, 基底膜蛋白的异常表达和功能常常与肿瘤浸润、转移以及治疗反应息息相关。研究子宫内膜癌与基底膜蛋白之间的关系有助于深入解析子宫内膜癌的发病机制, 并为开发相关的治疗策略提供重要的理论基础。这次研究基底膜蛋白基因在子宫内膜癌组织的基因表达水平及预后, 也研究了其在不同癌症类型中显著差异表达。结果提示基底膜蛋白中的 ADAMTS5、EVA1C、THBS4、CTSD、ITGAV 和 LAMA1 这些基因在子宫内膜癌中显著表达, 且对该癌症的预后有重要影响。这些基因在多种癌症类型中显示出表达差异, 这种差异可能与它们在肿瘤的生长、侵袭和转移中的作用相关。需要进一步深入研究这些基因的功能以及它们在癌症中的作用机制。

对基底膜蛋白基因中的 ADAMTS5、EVA1C、THBS4、CTSD、ITGAV、LAMA1 基因表达与免疫细胞浸润之间的相关性也进行了深入的探讨。从结果来看, 这些基因的表达与多种免疫细胞类型之间存在着显著的相关性, 与 Th17 cells、Th2 cells、NK CD56bright cells 等免疫细胞存在显著负相关, 与 Tcm、iDC、Eosinophils、aDC 等免疫细胞存在显著正相关, 这些结果可能为癌症免疫治疗和免疫监测提供了重要线索, 为更深入地理解

癌症的免疫微环境提供了有益的信息。基底膜蛋白基因的表达与多种免疫细胞类型的正负相关性的发现, 对于进一步深入探讨它们在癌症免疫治疗中的潜在影响至关重要。这些关联性的发现可能为制定个体化的免疫治疗策略提供了线索, 也为相关免疫监测方法的开发提供了参考。

综上所述, 研究结果初步表明 ADAMTS5、EVA1C、THBS4、CTSD、ITGAV、LAMA1 与子宫内膜癌的发生和进展密切相关, 对于深入理解子宫内膜癌的发病机制、探讨靶向治疗的新策略以及预测患者预后具有重要意义, 但鉴于研究方法仅限于生物信息学分析, 仍有许多问题有待进一步研究, 希望通过持续的深入研究, 为临床治疗提供更有效的依据。

### [参考文献]

- [1] Wang N, Zhang J, Fan X, et al. Identification of risk factors for the prognosis of Chinese patients with endometrial carcinoma[J]. *Medicine ( Baltimore)*, 2021, 100(38): e27305.
- [2] Li Y T, Yang S T, Wang P H. Molecular pathology and prognosis of endometrial cancer[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2022, 61(6): 921-922.
- [3] Maheshwari E, Nougaret S, Stein E B, et al. Update on MRI in evaluation and treatment of endometrial cancer[J]. *Radiographics*, 2022, 42(7): 2112-2130.
- [4] Liu Y, Li H, Zhao C, et al. MicroRNA-101 inhibits angiogenesis via COX-2 in endometrial carcinoma[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 448(2): 61-69.
- [5] Nees L K, Heublein S, Steinmacher S, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 306(2): 407-421.
- [6] Crosbie E J, Kitson S J, Mcalpine J N, et al. Endometrial cancer[J]. *Lancet*, 2022, 399(10333): 1412-1428.
- [7] Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(7): 1719-1730.
- [8] Marin-jimenez J A, Garcia-mulero S, Matias-guiu X, et al. Facts and hopes in immunotherapy of endometrial cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(22): 4849-4860.
- [9] Karpel H, Slomovitz B, Coleman R L, et al. Biomarker-driven therapy in endometrial cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(3): 343-350.

- [10] Wilson S E. Defective perlecan-associated basement membrane regeneration and altered modulation of transforming growth factor beta in corneal fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(3): 144–159.
- [11] Wilson S E. Fibrosis Is a Basement membrane-related disease in the cornea: Injury and defective regeneration of basement membranes may underlie fibrosis in other organs[J]. *Cells*, 2022, 11(2): 309–330.
- [12] Kuang H, Liu J, Jia X Y, et al. Autoimmunity in anti-glomerular basement Membrane Disease: A Review of Mechanisms and Prospects for Immunotherapy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 81(1): 90–99.
- [13] Mukwaya A, Jensen L, Lagali N. Relapse of pathological angiogenesis: Functional role of the basement membrane and potential treatment strategies[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(2): 189–201.
- [14] Kanazawa Y, Nagano M, Koinuma S, et al. Effects of aging on basement membrane of tibialis anterior muscle during recovery following muscle injury in rats[J]. *Microscopy (Oxf)*, 2022, 71(4): 245–248.
- [15] Fitzgerald J. WARP: A unique extracellular matrix component of cartilage, muscle, and endothelial cell basement membranes[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2020, 303(6): 1619–1623.
- [16] Nissen N I, Karsdal M, Willumsen N. Collagens and cancer associated fibroblasts in the reactive stroma and its relation to Cancer biology[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 115–127.
- [17] Banerjee S, Lo W C, Majumder P, et al. Multiple roles for basement membrane proteins in cancer progression and EMT[J]. *Eur J Cell Biol*, 2022, 101(2): 151220.
- [18] Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7–33.
- [19] Liu S J, Dang H X, Lim D A, et al. Long noncoding RNAs in cancer metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(7): 446–460.
- [20] Li X, Kuang Q, Peng M, et al. Basement membrane-associated lncRNA risk model predicts Prognosis and Guides Clinical Treatment in Clear Cell Renal Cell Carcinoma[J]. *Biomedicine*, 2023, 11(10): 2635–2655.
- [21] 安梦霞, 王萍玉. 基于铜死亡相关 lncRNAs 构建肺鳞癌预后预测模型 [J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(11): 1084–1090.
- [22] Jayadev R, Morais M, Ellingford J M, et al. A basement membrane discovery pipeline uncovers network complexity, regulators, and human disease associations[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(20): eabn2265.
- [23] Siegel L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17–48.
- [24] Li X, Fliegel L. Permissive role of Na(+)/H(+) exchanger isoform 1 in migration and invasion of triple-negative basal-like breast cancer cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(4): 1207–1216.
- [25] Deutsch J S, Lai J, Schenk K M, et al. Immune microenvironment of basal cell carcinoma and tumor regression following combined PD-1/LAG-3 blockade[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(12): e007463.