

Fibulin-1在肝纤维化及肝癌中的作用机制

张警予, 赵文珊, 谢雯 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病一科, 北京 100015)

摘要: Fibulin-1是存在于细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中的一种糖蛋白, 与细胞活动和ECM功能的调控密切相关。Fibulin-1参与肝纤维化及肝癌的发生发展, 不仅可通过结合弹性蛋白和蛋白多糖、介导肝脏损伤等触发肝纤维化并参与肝纤维化过程中的组织重塑, 评估肝纤维化的严重程度, 还可通过抑制肿瘤细胞凋亡、调节肿瘤相关细胞间质来影响不同类型肝癌的发生及进展。此外, Fibulin-1的不同亚型在肿瘤发生发展过程中发挥双重作用, 在不同类型的肿瘤中具有不同的表达特点。

关键词: Fibulin-1; 肝纤维化; 肝癌; 细胞外基质

Mechanisms of Fibulin-1 in liver fibrosis and liver cancer

Zhang Jingyu, Zhao Wenshan, Xie Wen (Department of Hepatology Division 1, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Fibulin-1 is an extracellular matrix (ECM) glycoprotein, which is associated with the regulation of cell behavior and ECM function. Fibulin-1 also acts as mediator of progression of liver fibrosis and liver cancer. It can not only affect the remodeling of ECM by binding to ECM protein in liver fibrosis and evaluate fibrosis stage, but also regulate liver cancer through suppressing cell apoptosis and changing tumor-related ECM. In addition, different variants of Fibulin-1 play a dual role in tumor development and have different expression characteristics in different types of tumors.

Key words: Fibulin-1; Liver fibrosis; Liver cancer; Extracellular matrix

肝纤维化是存在于大多数慢性肝脏疾病的病理变化过程, 是一种肝组织损伤过度修复反应, 主要表现为肝组织内细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度增生与沉积, 从而导致肝脏组织结构异常改变, 并影响肝脏正常生理功能。其具体过程包括慢性肝细胞及上皮或内皮屏障损伤、炎性细胞因子的释放、骨髓炎症细胞的招募、巨噬细胞产生转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β), 进而激活分泌I型胶原(collagen type I, COL1A1)的肝肌成纤维细胞, 过度生产ECM(主要是胶原型)和纤维疤痕的形成^[1]。肝纤维化的持续存在导致肝实质逐步被ECM形成的瘢痕组织取代, 最终形成肝硬化甚至肝癌, 导致肝功能衰竭^[2]。原发性肝癌主要包括肝

细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和混合型肝细胞癌-胆管癌(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA)3种不同病理学类型, 是目前我国第4位常见恶性肿瘤及第2位肿瘤致死病因^[3]。全世界每年约200万人死于肝脏疾病: 其中100万人死于肝硬化, 其余100万人死于病毒性肝炎和HCC, 因肝硬化与肝癌死亡者共同占全球所有死亡人数的3.5%^[4], 已严重危害人类健康, 成为一大社会公共卫生问题, 已有大量研究发现在去除病因后, 如控制或治愈病毒感染等, 肝纤维化可得到改善甚至发生逆转, 然而肝纤维化的逆转往往较为缓慢, 尤其在晚期肝纤维化中更为明显^[5], 因此对于肝纤维化及肝癌的早期筛查和防治尤为重要。近年来许多研究发现Fibulin-1水平的改变与肿瘤及多种慢性疾病的发生发展有关^[6-8]。然而Fibulin-1在肝纤维化及肝癌中的表达特点及作用机制尚未明

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.04.003

基金项目: 国家自然科学基金(81900547); 北京市医院管理中心创新梦工场经费资助(202138)

通讯作者: 谢雯 Email: xiewen6218@163.com

确,本文基于现有的文献资料就Fibulin-1在肝脏疾病中的表达特点及发挥的作用进行综述,并将进一步讨论当前研究中存在的不足及未来的发展方向。

1 Fibulin-1概述

1.1 Fibulin-1的结构与分布 Fibulins是一组由多种细胞或组织分泌的糖蛋白,由Fibulin-1~8组成,其中Fibulin-6、Fibulin-8又被称为hemicentin-1、hemicentin-2。Fibulins家族存在于多种与基底膜、弹性纤维、蛋白聚糖相关的组织中^[9],不仅参与基底膜和弹性纤维的结构完整性,也作为细胞过程和组织重塑的介质在胚胎发育和某些疾病过程中,尤其是在上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)部位表达高度上调^[10]。因肽链长度不同, Fibulins家族分为长链蛋白和短链蛋白,其中Fibulin-1、Fibulin-2、Fibulin-6、Fibulin-8属于长链蛋白, Fibulin-3、Fibulin-4、Fibulin-5、Fibulin-7则属于短链蛋白^[9]。Fibulin-1主要定位于器官基底膜、弹性纤维及其他结缔组织结构^[11],分子量为90 kDa,由C端典型“fibulin-type”模块、N端过敏毒素结构域及连接二者的钙结合表皮细胞生长因子样(calcium-binding epidermal growth factor-like, cbEGF-like)结构域串联而成^[12],其中N端为可变区域,不同成员的N端结构不同。此外,因C端序列不同, Fibulin-1又分为A、B、C、D四种亚型,在亚型A中,C端结构域完全消失,与亚型C和D相比,亚型B中存在一小部分C端结构域。Fibulin-1 A-D均可在人体表达,其中Fibulin-1C和Fibulin-1D可参与多种生物学过程^[13]。

1.2 Fibulin-1的生物学功能 研究者最初认为Fibulin-1是连接 β 整合素与细胞骨架成分的桥梁蛋白,近年来研究逐渐发现Fibulin-1也存在于纤维基质和血液中,并与许多细胞外基质蛋白相关,进而促进细胞外基质发挥其功能。功能上, Fibulin-1与基底膜、弹性纤维和细胞外基质的其他成分紧密相连,参与构成细胞外基质结构,同时也是细胞生长、分化、血管生成和肿瘤生长等多种过程的介质^[10]。此外, Fibulin-1可与整合素 β 亚基、弹性纤维的弹性蛋白核心结构等相结合^[11],参与调节细胞外基质功能。近年来许多研究发现Fibulin-1可在多种疾病及肿瘤中发挥重要作用。

2 Fibulin-1对肝纤维化发生发展的影响

2.1 Fibulin-1在肝纤维化中的表达特点 研究发现,不论是在肝纤维化/肝硬化动物模型还是患者中, Fibulin-1的浓度均较正常组显著升高,研究者进一步利用蛋白组学的方法对不同病理分期的非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,

NAFLD)患者进行分析,结果发现Fibulin-1的表达水平与肝纤维化程度呈正相关,有助于区分早期肝纤维化和肝硬化,是晚期肝纤维化的潜在生物学标志物^[14]。也有研究发现,肝硬化患者血清中的Fibulin-1浓度显著高于肝癌患者及正常人群,其中肝癌患者体内Fibulin-1的水平相对于正常人群也有显著升高^[15],以上研究均提示Fibulin-1与肝纤维化进展显著相关。

2.2 Fibulin-1参与肝纤维化发生进展的作用机制

2.2.1 与弹性纤维等细胞外基质蛋白结合参与其重塑 目前关于Fibulin-1在肝纤维化中的作用机制已展开多项研究。有研究提示, Fibulin-1可与弹性纤维的无定形弹性蛋白相结合,进而增强弹性蛋白的稳定性^[16],导致弹性纤维结构更紧密使其不易被降解,最终导致ECM的进一步沉积^[17]。分子机制方面, Fibulin-1还可与整合素 β 1结合,介导细胞-ECM间相互作用及信号转导,进而参与调节细胞黏附等活动及组织重构^[11]。此外, Fibulin-1可与多种ECM蛋白结合,ECM根据其分布部位可分为两种:疏松的基底膜和致密的间质基质,基底膜主要由IV型胶原、层状蛋白、巢蛋白和硫酸肝素蛋白聚糖等组成,层状蛋白和IV型胶原蛋白的两个独立聚合网络构成了基底膜的基本结构,二者间由巢蛋白、蛋白聚糖等其他ECM蛋白相连接^[18]。间质基质围绕细胞,构成了体内ECM的大部分,相较于基底膜结构更为致密,主要由纤维性胶原(I、III、V型)、纤维连接蛋白及弹性蛋白等组成,为组织提供结构支架^[19]。其中Fibulin-1的中心区域cbEGF-like结构域与蛋白多糖aggrecan和versican的C型凝集素结构域具有高亲和力,而Fibulin-1与巢蛋白的结合则依赖于其C端球状结构域和一个特定的cbEGF-like模块阵列,进而参与ECM重塑^[10]。目前对于Fibulin-1在肝纤维化中的具体作用机制仍在探索中。

2.2.2 介导肝脏损伤 既往研究发现,无论是在动物模型还是肝硬化患者样本中,肝脏损伤时均可检测到Fibulin-1的表达水平升高。其中在正常肝脏中Fibulin-1分布于门静脉及中央静脉,在急性肝脏损伤时, Fibulin-1表达显著升高,在慢性肝损伤模型及肝硬化患者样本中,均可观察到Fibulin-1在纤维间隔的明显沉积。此外,研究还发现完全活化的肝星状细胞可促进Fibulin-1的合成。值得注意的是,在急性和慢性肝组织修复过程中, Fibulin-1的两种亚型C和D的增加程度是不相同的。在急性肝损伤后,这两种亚型的增加是相似的,而在慢性肝损伤中,亚型D的升高更为显著^[20]。这提示Fibulin-1与

肝脏损伤密切相关,可能通过介导肝脏损伤触发肝纤维化的发生。

Fibulin-1在其他组织器官相关纤维化中的作用机制得到了进一步的探究,有研究发现,Fibulin-1与Fibronectin、Tenascin C等ECM蛋白相互作用以促进胶原蛋白的合成并维持其稳定性^[21]。Fibulin-1C还能促进炎症相关细胞包括巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞的募集并增加相关细胞因子/趋化因子表达,从而诱导ECM蛋白的产生和纤维化相关疾病的发展。此外Fibulin-1C型可结合组织内TGF- β 结合蛋白1(latent TGF- β -binding protein 1, LTBP1)并与其共定位进而诱导TGF- β 活化,通过TGF- β 信号转导通路介导下游Smad3的磷酸化及信号转导,增加了肌成纤维细胞数量和胶原沉积。也有研究指出外源性Fibulin-1C肽可介导促纤维化细胞如成纤维细胞的黏附及ECM蛋白的沉积^[13]。此外,在特发性肺纤维化相关研究中,研究者提出Fibulin-1可作为预测因子预测疾病的进展^[22]。这也为进一步研究Fibulin-1在肝纤维化中的作用机制提供了借鉴与新的思考。

3 Fibulin-1对肝癌发生发展的影响

3.1 Fibulin-1在肝癌组织中的表达特点 既往研究发现Fibulin-1在不同肿瘤组织中存在表达差异,在非小细胞肺癌及结直肠癌中呈低表达^[23,24]、在乳腺癌中高表达^[25]并可作为潜在的恶性间皮瘤的生物学指标^[26]。有研究者利用实时荧光定量聚合酶链式反应及蛋白免疫印迹法分析19例HCC患者的肝细胞癌组织及其邻近的非肿瘤肝组织,发现84.2%(16/19)的HCC组织中Fibulin-1表达上调,且同时利用基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)提供的222例样本,对Fibulin-1的表达水平与患者生存率的相关性进行分析,发现Fibulin-1高表达组肿瘤患者的存活率显著降低,提示Fibulin-1可作为预测HCC患者死亡风险的独立因素^[27]。上述结论在一项对ICC的研究中得到证实,研究者发现Fibulin-1通常在ICC组织中高表达,且与ICC患者不良预后相关^[28]。然而在丙型肝炎病毒相关的HCC中,Fibulin-1表达却呈下调趋势^[29]。Fibulin-1在不同肿瘤组织中的表达具有差异性,可能是由于Fibulin-1的生物学作用在很大程度上依赖于肿瘤细胞微环境,在不同癌细胞系中可介导不同的肿瘤细胞行为^[27]。此外,Fibulin-1不同亚型间生物学功能可能存在差异,不同亚型间表达量的差异也可能决定了Fibulin-1在不同组织中的表达差异^[30]。

3.2 Fibulin-1在肝癌发病中的作用机制 Fibulin-1在

肝癌中的表达特点虽已被证实,但其具体作用机制尚未得到充分阐述。据目前的研究结果,Fibulin-1可通过抑制肿瘤细胞凋亡、调节肿瘤相关细胞间质来影响不同类型肝癌的发生及发展,但值得注意的是Fibulin-1的不同亚型可能具有不同的生物学功能。

3.2.1 抑制肿瘤细胞凋亡 研究表明Fibulin-1主要通过抑制肿瘤细胞凋亡促进疾病进展。研究者利用基因集合富集分析发现Notch基因在Fibulin-1高表达的HCC患者肿瘤样本中富集,在人肝细胞癌细胞系中发现HCC进展过程中Fibulin-1的功能与Notch信号转导通路相关,通过促进Notch1的结构分解,提高活性Notch-1胞内结构域(Notch-1 intracellular domain, NICD)的数量,进而增强Mcl-1、Bcl-xL的表达。Mcl-1和Bcl-xL是Bcl-2家族的抗凋亡成员,可防止癌症细胞因营养缺乏发生凋亡,促进癌细胞存活^[27]。此外,还有研究证实,Fibulin-1可促进PI3K-Akt信号转导通路中Akt的磷酸化过程进而发挥其抗凋亡作用,导致肿瘤细胞增殖,同时Fibulin-1还可能参与了MAPK信号转导通路进一步促进细胞增殖及肿瘤的进展^[28]。

3.2.2 调节肝癌相关细胞外基质 Fibulin-1可通过调节ECM的功能促进肿瘤细胞的侵袭和耐药性。Fibulin-1是一种ECM蛋白,可帮助调节ECM功能,而肿瘤的发生发展需要ECM的广泛重塑,研究表明Fibulin-1可与TGF- β 相互作用并刺激后者释放^[10],促进EMT,即上皮细胞失去黏附特性而获得间充质细胞表型,有助于肿瘤的侵袭和转移^[31]。此外,近年来研究提示肿瘤微环境对化学治疗的效果有重要影响,细胞-细胞和细胞-基质相互作用均可影响癌细胞对化学治疗药物的敏感性及耐药性。肿瘤细胞可能重组其所处微环境,以最大限度地提高其在抗癌药物存在下的生存能力^[32]。例如,有研究发现通过外源性给予Fibulin-1可增加为肿瘤细胞提供保护功能的细胞基质成分以促进肿瘤细胞的化学治疗药物耐药性^[33]。也有研究利用通路及功能富集分析发现Fibulin-1可通过促进血管生成增强肿瘤侵袭和转移能力^[28]。Fibulin-1调控肿瘤相关细胞外基质的具体机制仍需进一步探究。

3.2.3 Fibulin-1不同亚型在肝癌进展中的不同生物学作用 研究发现Fibulin-1不同亚型可发挥不同作用影响肝癌进展。如前所述,Fibulin-1可促进肝癌的发生发展,然而在丙型肝炎病毒相关的HCC中,Fibulin-1因启动子高甲基化在肝癌组织中表达下调,发挥抑癌作用,并且Fibulin-1的下调还与晚期HCC、多发性肿瘤和肿瘤体积的增加显著相关^[29]。这可能与

Fibulin-1不同亚型在肿瘤进展中发挥不同作用有关。其中Fibulin-1C蛋白可能与细胞分化调控因子相互作用,增强肿瘤细胞的侵袭、转移能力^[34]。Gong等^[27]对在肝癌组织中表达显著上调的Fibulin-1蛋白进行了亚型分析,发现Fibulin-1C占比最大,也同样提示了Fibulin-1C可能是促进肿瘤进展的亚型。Fibulin-1D具有肿瘤抑制作用,通过抑制肿瘤细胞的黏附作用降低了肿瘤细胞的侵袭能力;通过抑制内皮细胞增殖,减少肿瘤血管生成及营养供应,进而增强肿瘤细胞的凋亡^[34]。因此Fibulin-1在肿瘤发生发展过程中既有促癌作用又有抑癌作用,其表达的主要亚型类别可能决定了Fibulin-1在肿瘤进展过程中发挥的影响,进而决定Fibulin-1的表达特点。而丙型肝炎病毒是否对Fibulin-1亚型的表达有调控作用仍有待证实。

4 小结与展望

近年来慢性肝病引起的肝纤维化及肝癌已成为全球健康的主要挑战之一,对于二者的治疗尚未取得突破性进展。肝纤维化及肝癌患者中Fibulin-1高表达并参与疾病进展,为肝纤维化及肝癌提供了潜在的治疗靶点及新的治疗策略,有利于抗肝纤维化及抗癌药物的研发。然而,目前对于Fibulin-1在肝纤维化及肝癌中表达水平升高的机制尚不明确,Fibulin-1及其不同亚型在促进肝纤维化和肝癌疾病发生发展过程中的具体生物学功能和重要性尚未得到充分验证,不同类型病因对Fibulin-1亚型表达特点的调控仍有待进一步探究,且现阶段研究多集中于动物实验,较少涉及临床研究,仍需更多研究来深入探索Fibulin-1在肝纤维化及肝癌发生发展中的作用机制。综上,无论是肝纤维化还是肝癌,Fibulin-1都将是一个具有潜力的治疗靶点,其作用机制的揭示将为肝纤维化及肝癌的防治提供新的思路 and 方向。

参考文献

- [1] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2021,18(3):151-166.
- [2] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)[J]. *临床肝胆病杂志*,2019,35(7):1444-1449.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中国实用外科杂志*,2022,42(3):241-273.
- [4] GINÈS P, KRAG A, ABRALDES J G, et al. Liver cirrhosis[J]. *Lancet*,2021,398(10308):1359-1376.
- [5] ROEHLEN N, CROUCHET E, BAUMERT T F. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. *Cells*,2020,9(4):875.
- [6] USTUNYURT E, DUNDAR B, SIMSEK D, et al. Act of fibulin-1 in preeclamptic patients: can it be a predictive marker?[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*,2021,34(22):3775-3781.
- [7] ACAT M, SENGOREN DIKIS O, US DULGER S, et al. Fibulins: a new biomarker for pulmonary thromboembolism?[J]. *Aging Male*,2020,23(5):556-563.
- [8] UZZAMAN A, ZHANG X, QIAO Z, et al. Discovery of small extracellular vesicle proteins from human serum for liver cirrhosis and liver cancer[J]. *Biochimie*,2020,177:132-141.
- [9] NAKAMURA T. Roles of short fibulins, a family of matricellular proteins, in lung matrix assembly and disease[J]. *Matrix Biol*,2018,73:21-33.
- [10] TSUDA T. Extracellular Interactions between Fibulins and Transforming Growth Factor (TGF)- β in Physiological and Pathological Conditions[J]. *Int J Mol Sci*,2018,19(9):2787.
- [11] HALPER J. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: fibronectin, fibrinogen, laminin, elastin, fibrillins, fibulins, matrilins, tenascins and thrombospondins[J]. *Adv Exp Med Biol*,2021,1348:105-126.
- [12] LIU G, PHILP A M, CORTE T, et al. Therapeutic targets in lung tissue remodelling and fibrosis[J]. *Pharmacol Ther*,2021,225:107839.
- [13] GE Q, CHEN L, JAFFAR J, et al. Fibulin1C peptide induces cell attachment and extracellular matrix deposition in lung fibroblasts[J]. *Sci Rep*,2015,5:9496.
- [14] HOU W, JANECH M G, SOBOLESKY P M, et al. Proteomic screening of plasma identifies potential noninvasive biomarkers associated with significant/advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Biosci Rep*,2020,40(1):BSR20190395.
- [15] UZZAMAN A, ZHANG X, QIAO Z, et al. Discovery of small extracellular vesicle proteins from human serum for liver cirrhosis and liver cancer[J]. *Biochimie*,2020,177:132-141.
- [16] ARGRAVES W S, GREENE L M, COOLEY M A, et al. Fibulins: physiological and disease perspectives[J]. *EMBO Rep*,2003,4(12):1127-1131.
- [17] CHEN W, YAN X, XU A, et al. Dynamics of elastin in liver fibrosis: Accumulates late during progression and degrades slowly in regression[J]. *J Cell Physiol*,2019,234(12):22613-22622.
- [18] VILLESEN I F, DANIELS S J, LEEMING D J, et al. Review article: the signalling and functional role of the extracellular matrix in the development of liver fibrosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2020,52(1):85-97.
- [19] ORTIZ C, SCHIERWAGEN R, SCHAEFER L, et al. Extracellular matrix remodeling in chronic liver disease[J]. *Curr Tissue Microenviron Rep*,2021,2(3):41-52.
- [20] PISCAGLIA F, DUDÁS J, KNITTEL T, et al. Expression of ECM proteins fibulin-1 and -2 in acute and chronic liver disease and in cultured rat liver cells[J]. *Cell Tissue Res*,2009,337(3):449-462.
- [21] LIU G, COOLEY M A, JARNICKI A G, et al. Fibulin-1c regulates transforming growth factor- β activation in pulmonary tissue fibrosis[J]. *JCI Insight*,2019,5(16):e124529.
- [22] JAFFAR J, UNGER S, CORTE T J, et al. Fibulin-1 predicts disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Chest*,2014,146(4):1055-1063.
- [23] HARIKRISHNAN K, JOSHI O, MADANGIRIKAR S, et al. Cell derived matrix Fibulin-1 associates with epidermal growth factor receptor to inhibit its activation, localization and function in lung cancer calu-1 cells[J]. *Front Cell Dev Biol*,2020,8:522.

- [24] 宋建生, 徐桂兰. 血清人衰老关键蛋白1在结直肠癌患者中的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(13): 2138-2141.
- [25] FORTI S, SCANLAN M J, INVERNIZZI A, et al. Identification of breast cancer-restricted antigens by antibody screening of SKBR3 cDNA library using a preselected patient's serum[J]. Breast Cancer Res Treat, 2002, 73(3): 245-256.
- [26] XIA H, FENG L, LIN L, et al. Exploration of identifying novel serum biomarkers for malignant mesothelioma using iTRAQ combined with 2D-LC-MS/MS[J]. Environ Res, 2021, 193: 110467.
- [27] GONG J, JIE Y, XIAO C, et al. Increased expression of Fibulin-1 is associated with hepatocellular carcinoma progression by regulating the notch signaling pathway[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 478.
- [28] JIE Y, GONG J, XIAO C, et al. The clinical value of Fibulin-1 for prognosis and its prospective mechanism in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. HPB (Oxford), 2019, 21(4): 499-507.
- [29] KANDA M, NOMOTO S, OKAMURA Y, et al. Promoter hypermethylation of fibulin 1 gene is associated with tumor progression in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Carcinog, 2011, 50(8): 571-579.
- [30] MAHAJAN D, KANCHARLA S, KOLLI P, et al. Role of Fibulins in embryonic stage development and their involvement in various diseases[J]. Biomolecules, 2021, 11(5): 685.
- [31] CHEN T, YOU Y, JIANG H, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): A biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(12): 3261-3272.
- [32] MORIN P J. Drug resistance and the microenvironment: nature and nurture[J]. Drug Resist Updat, 2003, 6(4): 169-172.
- [33] PUPA S M, GIUFFRÉ S, CASTIGLIONI F, et al. Regulation of breast cancer response to chemotherapy by fibulin-1[J]. Cancer Res, 2007, 67(9): 4271-4277.
- [34] 于茜, 娄阁. Fibulin蛋白家族在肿瘤发生、发展及化疗耐药中的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2022, 34(2): 150-153.

收稿日期: 2022-06-16

张警予, 赵文姗, 谢雯. Fibulin-1在肝纤维化及肝癌中的作用机制[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(4): 15-19.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肝脏病杂志（电子版）》表格规范

文内表格的设置应有助于简洁、明了、直观地表达结果。若表中的内容简单, 仅少数几个统计数字, 用简洁文字可表达清楚的, 可删去表格, 选用文字描述; 若文字叙述冗长烦琐, 而用表格表达便于理解, 则建议作者选用表格。表、图、文字描述三者之间应无重复。

表格设计的基本原则是重点突出、简单明了, 主谓分明、层次清楚, 结构完整、有自明性。自明性即只看表, 不阅读正文, 即可理解统计或对比的意义。

表格一律采用三线表, 即以表顶线、表头线、表底线3条横线为基本线条构架的表。每个表均应有序号和表题, 居中排印在表的上方。表的序号一律用阿拉伯数字。全文只有一个表时, 表序号为“表1”。表题说明表的内容, 应简明扼要, 突出中心。

表头由主语横标目和谓语纵标目组成, 表明表格内的项目。所谓主语、谓语, 是根据表格所要表达的内容划分的。被研究的事物主要标志, 或者说是分组标志, 一般作为主语; 而各类统计指标, 一般作为谓语。主语一般安排在表的左侧, 谓语一般安排在表的右侧。尽量避免主谓语倒置, 影响表格的表达效果。

本刊编辑部