

- tebral discs by vertebral body fusion: Indications, operative technique, after care[J]. J Neurosurg, 1953, 10(2): 154-168.
- [3] Lin PM. A technical modification of Cloward's posterior lumbar interbody fusion[J]. J Neurosurg, 1977, 17(1): 118-124.
- [4] Blume HG, Rojas CH. Unilateral lumbar interbody fusion (posterior approach) utilizing dowel graft[J]. J Neurol Orthop Surg, 1981, 26(2): 171-175.
- [5] 成浩, 徐建广. TLIF 技术的临床应用及进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2008, 16(20): 1560-1561.
- [6] 陆声, 丁自海, 钟世镇. 微创腰椎椎间融合术的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2005, 15(2): 180-182.
- [7] 薛华明, 涂意辉. 微创 TLIF 术治疗腰椎间盘退行性疾病的进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2008, 16(17): 1337-1338.
- [8] 薛华明, 涂意辉, 蔡珉巍, 等. 微创单侧 TLIF 辅助单边钉棒固定治疗腰椎间盘病变的初步报道[J]. 生物医学工程与临床, 2009, 13(6): 533-538.
- [9] 姜晓幸, 费琴明, 王晓峰. 微创 TLIF 手术的手术方法和早期临床结果[J]. 中国临床医学, 2006, 13(4): 642-644.
- [10] 李洪彬, 范剑波, 向登, 等. 腰椎后路钉棒系统结合椎间植骨融合治疗腰椎滑脱 62 例[J]. 重庆医学, 2010, 39(16): 2069-2070.
- [11] 胡志军, 范顺武, 赵兴. 微创后路腰椎椎体间融合术椎旁软组织解剖与评估[J]. 国际骨科学杂志, 2007, 28(3): 295.
- [12] Ozgur BM, Yoo K, Rodriguez G, et al. Minimal-invasive techniques for transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF)[J]. Eur Spine, 2005, 14(9): 887-894.
- [13] Kwaguchi Y, Yabuchi S, Styf J, et al. Back muscle injury after posterior lumbar spine surgery. Topographic evaluation of intramuscular pressure and blood flow in the porcine back muscle during surgery[J]. Spine, 1996, 21(22): 2683-2688.
- [14] Stevens KJ, Spencier DB, Griffiths KL, et al. Comparison of minimally invasive and conventional open posterolateral lumbar fusion using magnetic resonance imaging and retraction pressure studies[J]. Spinal Disord Tech, 2006, 19(1): 77-79.
- [15] 陈博来, 林定坤, 孔畅, 等. 腰椎后路微创 TLIF 和开放 PLIF 两种术式临床短期效果报道[J]. 脊柱外科杂志, 2009, 7(3): 226-229.
- [16] Barnmer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging[J]. Eur Radiol, 2003, 45(3): 169-184.
- [17] Kim DY, Lee SH, Chung SK, et al. Comparison of multifidus muscle atrophy and trunk extension muscle strength: percutaneous versus open pedic screw fixation[J]. Spine, 2005, 30(1): 123-129.
- [18] Schwender, James D, Holly MD, et al. Minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF): technical feasibility and initial results[J]. J Spinal Disorders Techniques, 2005, 18(1): 1-6.
- [19] Isaccs RE, Podicibetty VK, Santiago P, et al. Minimally invasive microendoscopy-assisted transforaminal lumbar interbody fusion with instrumentation[J]. Neurosurg Spine, 2004, 182(2): 254-261.
- [20] Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, et al. Circulation cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of SIR/CARS continuum in sepsis and predict mortality[J]. Immunol, 2006, 177(2): 196-197.
- [21] Kim KT, Lee SH, Suk KS, et al. The quantitative analysis of tissue injury markers after mini-open lumbar fusion[J]. Spine, 2006, 31(6): 712-716.
- [22] 廖荣宗, 关宏刚, 区锦燕, 等. 腰椎创伤骨折后围术期 TNF、IL-6 及 IL-10 的变化[J]. 重庆医学, 2009, 38(22): 2847-2848.
- [23] 张峰, 陈兵乾. TLIF、PLIF、ALIF 三种椎间融合术后腰椎即刻稳定性的比较[J]. 江苏医药, 2008, 34(2): 147-149.
- [24] 杨惠林. TLIF 技术应用与进展[J]. 继续医学教育, 2006, 20(2): 187-189.

(收稿日期: 2010-11-09 修回日期: 2011-01-22)

• 综述 •

LRIG1 基因与肿瘤关系的研究进展

邢细红 综述, 王雄伟 审校

(三峡大学第一临床医学院, 湖北宜昌 443002)

关键词: 基因, 肿瘤抑制; 肿瘤; LRIG1

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.11.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)11-1120-03

LRIG1 是新近发现的抑癌基因, 是 LRIGs 家族成员 (LRIG1、LRIG2 和 LRIG3) 之一, 在哺乳动物体内广泛存在。目前其家族研究较为透彻的是 LRIG1, 表明其与多种恶性肿瘤密切相关, 现就近几年 LRIG1 与肿瘤之间关系的研究予以综述。

1 LRIG1 的结构与分布

LRIG1 是 Nilsson 等^[1] 在人类基因组中找到的与果蝇

Kekkon-1 基因同源的一类基因, 该基因定位于人染色体 3 p14.3 位点上, 该段基因共由 4 963 个核苷酸组成, 包括一个完整的读码框架和 3' 端的非编码区, 转录后的 mRNA 有 4 812 个核苷酸; 其中读码框架编码的蛋白质由 1 093 个氨基酸组成, 其编码一种包括胞外段、跨膜段和胞内段 3 个部分的跨膜蛋白, 胞外段由 15 个亮氨酸重复序列和 3 个 C2 型免疫球蛋白样结构域组成, 该基因表达的蛋白有 6 个潜在的 N 端糖基化

位点,胞内段有一个蛋白激酶 C 磷酸化位点,一个 cAMP 或 cGMP 依赖的蛋白激酶磷酸化位点以及 6 个 II 型酪蛋白激酶磷酸化位点。LRIG1 在人体内广泛存在而且各组织含量不同。LRIG1 转录产物在脑、心脏、肾脏、骨骼肌、胃及睾丸等组织内大量表达,表达最高者为脑部,最低者为脾脏,二者水平相差 240 倍^[2]。

2 LRIG1 在肿瘤组织中的表达情况

研究发现 LRIG1 在各种人类肿瘤组织中的表达不尽相同,大多数肿瘤中比正常组织低或缺失,也有的肿瘤比正常组织高。LRIG1 在前列腺癌细胞系、结肠癌细胞系、肺癌细胞系、透明细胞癌肿瘤组织、皮肤鳞癌患者切除组织等多种肿瘤细胞内 mRNA 和蛋白均表达较正常组织下降^[3-5]。最近免疫组化技术研究表明,23 例三叉神经瘤中 18 例出现了过表达,正常脑组织中强表达,5 例胶质母细胞瘤表达缺失^[6-7];98 例脑膜瘤组织中 LRIG1 阳性的脑膜瘤比例为 93.9% (92/98),WHO I 级、WHO II 级及 WHO III 级之间,侵袭性与非侵袭性脑膜瘤组织之间,以及不同类型的脑膜瘤组织之间比较差异无统计学意义;20 例膀胱移行细胞癌 LRIG1 蛋白表达阳性,8 例正常膀胱组织均为阳性,随着膀胱癌病理分级和临床分期的增高,LRIG1 表达显著减少,而且 LRIG1 蛋白阳性表达率在未复发组高于复发组^[8]。用原位杂交技术研究表明,脑星形细胞瘤肿瘤组织和脑组织中都有不同程度的 LRIG1 mRNA 的表达,I、II、III 及 IV 级的平均阳性率降幅随肿瘤级别的增加而增大,其差异有统计学意义^[9-10];40% (11/28) 的乳腺癌中 LRIG1 为阳性。Han 等^[11]最近报道 LRIG1 在正常垂体组织和 HP75 细胞系中均有表达,在 HP75 细胞系中表达低于正常垂体组织。Lindstrom 等^[12]研究发现,在 128 例宫颈癌患者中均有 LRIG1 表达,而且随着临床分期的增加,LRIG1 表达下降。而 Bhattacharjee 等^[13]在白血病中检测到 LRIG1 的表达上调,与很多肿瘤组织中 LRIG1 表达下调或缺失不同。

3 LRIG1 与肿瘤的关系

LRIG1 在大部分肿瘤中表达下调或缺失,在部分肿瘤中表达上调,因此推测 LRIG1 在大部分肿瘤中可能起到了一种抑癌基因的作用,对肿瘤的发生发展起到了抑制作用。诸多学者在体外细胞水平进行了大量的实验研究。目前在胶质瘤细胞的研究表明 LRIG1 在胶质瘤细胞发生发展中起到抑癌基因的作用。有学者研究表明:转染 LRIG1 基因后细胞的 LRIG1 的 mRNA 和蛋白均明显升高;神经胶质瘤细胞增殖明显受到抑制;细胞凋亡明显增加;细胞的侵袭能力明显减弱^[14-16]。而 Liu 等^[17]研究表明:RNA 干扰后细胞 LRIG1 基因表达下降 54.7%,细胞增殖率高于对照组。有学者报道在膀胱癌细胞转染 LRIG1 基因后,人膀胱癌细胞 LRIG1 蛋白表达水平较对照组明显升高^[18-19];细胞的生长速度较对照组明显减慢;细胞侵袭和黏附能力显著降低($P < 0.05$),对膀胱癌细胞生物学行为起到明显的抑制作用。

4 LRIG1 作用机制研究

Nilsson 等^[1]分析发现 LRIG1 的结构和 kekl 高度相似,具有跨膜蛋白样结构。kekl 由 EGF 诱导产生,通过和 EGFR 结合抑制其信号传导通路^[20]。当前,对 LRIG1 在肿瘤中作用机制的认识主要是建立在对 kekl 研究的基础上,主要研究 LRIG1 与 EGFR 之间的相互作用。众多的研究表明:LRIG1 通过参与形成 EGFR 负反馈环而起作用。Thomasson 等^[4]研

究发现:在透明细胞癌肿瘤组织中 LRIG1 mRNA 水平较正常肾组织明显下降,而 EGFR mRNA 水平则明显上升,肿瘤组织中 EGFR/LRIG1 比值较正常组织上升 2.5 倍;同时 LRIG1 蛋白在肿瘤组织中表达下降,而 EGFR 蛋白的表达水平则升高。有学者在胶质瘤细胞和膀胱癌细胞转染 LRIG1 基因后,从 mRNA 和蛋白水平检测 LRIG1 与 EGFR 的改变,研究一致发现:LRIG1 基因与 EGFR 基因的表达呈负相关,而 RNA 干扰后,LRIG1 与 EGFR 对肿瘤细胞生物学行为的影响也呈负相关,因此,LRIG1 通过与 EGFR 作用发挥抑制肿瘤细胞的生物学行为而起到抗癌作用^[18-19]。具体机制主要有:(1)一方面 LRIG1 与 EGFR 直接结合,阻碍信号转导;(2)另一方面 LRIG1 上调局部 C-Cbl 的表达,促进 EGFR 的降解,影响信号转导。Yao 等^[16]最近研究认为 LRIG1 对 EGFR 负反馈调节可能有如下机制:(1)配体受体复合物的内化;(2)过磷酸化导致受体敏感度下降;(3)胞内段和跨膜段蛋白产生抑制作用;(4)某些特殊信号转导物的蛋白水解。Goldoni 等^[21]报道蛋白 LRIG1 和由 LRIG1 胞外段组成的可溶性富含亮氨酸蛋白也可以调节 EGFR 信号及其活性对 EGFR 表达阳性的肿瘤细胞有抑制细胞生长作用,如 A431、HeLa 和 MDA-468。Stutz 等^[22]最近研究发现,LRIG1 可以通过与通过 Cbl 影响 EGFR 第三种突变体(EGFRvIII)的稳定性或使其降解起到抑制肿瘤细胞生物学行为的作用。

LRIG1 除与 EGFR 形成负反馈环外,还与 ErbB 家族成员中的 ErbB2 相互作用。有学者报道乳腺癌中 LRIG1 与 ErbB2 基因表达存在相关性^[10,23]。应用染色体原位杂交技术检测和从蛋白质水平分析 LRIG1 和 ErbB2 在乳腺癌中表达情况发现,大多数乳腺癌中 ErbB2 表达增加的同时 LRIG1 表达也增加,但在蛋白质水平 LRIG1 的表达降低。Miller 等^[23]也发现,在 ErbB2 诱导的转基因乳腺癌老鼠和 ErbB2 阳性的人乳腺癌中 LRIG1 的表达受到抑制,应用 RNA 干扰敲除 LRIG1 表达,则在 ErbB2 过表达的乳腺癌细胞株 MDA-MB-453 和 BT474 中发现 ErbB2 表达增加,细胞增殖也相应增加,使 LRIG1 过表达则逆转 ErbB2 表达增加和细胞增殖增加。

最新研究发现 LRIG1 的作用机制除了与 ErbB 家族成员作用外,还与 Met 受体、Ret 受体酪氨酸激酶等相互作用。Shattuk 等^[24]报道 LRIG1 通过 c-Cbl 途径来调节 Met 受体的降解,可以拮抗 Her2 和 Met 在细胞侵袭影响方面的协同作用,通过使内源性的 Met 受体不稳定而抑制 HGF 对人乳腺癌细胞的作用。Ledda 等^[25]报道 LRIG1 可以与 Ret 相互作用并形成 LRIG1/Ret 复合体抑制 GDNF 黏附、Ret 重新黏附到细胞膜脂肪微区域、Ret 受体自身磷酸化和 MAPK 对 GDNF 的反应。

5 LRIG1 与肿瘤预后的关系

目前关于 LRIG1 与肿瘤预后的关系还没有确定,部分文献报道 LRIG1 的表达与部分肿瘤的预后有关。Tanemura 等^[5]研究发现 LRIG1 蛋白的表达与皮肤鳞癌的恶性程度相关:恶性程度越高,LRIG1 蛋白水平越低;同时 LRIG1 的表达水平也与患者预后相关,表达越低者其预后越差,他们认为 LRIG1 蛋白可作为预测肿瘤预后的一种独立因素。Yan 等^[8]同样发现:随着膀胱癌病理分级和临床分期的增高,LRIG1 表达显著减少,而且 LRIG1 蛋白阳性表达率在未复发组高于复发组,认为 LRIG1 可以作为判定膀胱移行细胞癌恶性程度及

复发的参考指标。易伟等^[9]研究也发现脑星形细胞瘤 I、II、III 及 IV 级的平均阳性率降幅随肿瘤级别的增加而增大,其差异有统计学意义。Lindstrom 等^[12]研究认为 LRIG1 可以作为早期宫颈瘤患者预后的独立指标。而 Zeng 等^[7]发现 LRIG1 在脑膜瘤的各级之间,以及恶性与非恶性之间的差异无统计学意义。

参考文献:

- [1] Nilsson J, Vallbo C, Guo D, et al. Cloning, characterization, and expression of human LRIG1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 284: 1155-1161.
- [2] Hedman H, Nilsson J, Guo D, et al. Is LRIG1 a tumour suppressor gene at chromosome 3p14. 3[J]. *Acta Oncol*, 2002, 41: 352-354.
- [3] Nilsson J, Starefeidt A, Henriksson R, et al. LRIG1 protein in human cells and tissues[J]. *Cell Tissue Res*, 2003, 312: 65-71.
- [4] Thomasson M, Hedman H, Guo DS, et al. LRIG1 and epidermal growth factor receptor in renal cell carcinoma[J]. *British J Cancer*, 2003, 89: 1285-1289.
- [5] Tanemura A, Nagasa T, Inui S, et al. LRIG-1 provides a novel prognostic predictor in squamous cell carcinoma of the skin: immunohistochemical analysis for 38 cases[J]. *Dermatol Surg*, 2005, 31: 423-430.
- [6] Xiong ZQ, Cao YG, Guo DS, et al. Expression of EGFR and LRIG-1 in human trigeminal neurinoma[J]. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*, 2006, 26(1): 86-88.
- [7] Zeng LC, Ou YB, Lei T, et al. Expression of LRIG1 in meningiomas and its relationship with biological behavior of meningiomas[J]. *Chin J Clin Neurosurg*, 2007, 12(10): 601-604.
- [8] Yan ZH, Ye ZQ, Yang WM, et al. The expressions and clinical significance of LRIG1 and EGFR in bladder transitional cell carcinoma[J]. *Journal of Clinical Urology*, 2007, 22(3): 216-218.
- [9] 易伟, 叶飞, 郭东升, 等. LRIG1 基因在人星形细胞瘤中的表达下调与意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2005, 22(6): 759-761.
- [10] Ljuslinder I, Malmer B, Golovleva I, et al. Increased copy number at 3p14 in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2005, 23(7): 719-727.
- [11] Han L, Guo DS, Shu K, et al. The down-regulation of leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domain proteins(LRIG1-3)[J]. *Clin J Exp Surg*, 2009, 26(6): 761-763.
- [12] Lindstrom AK, Ekman K, Stendahl U, et al. LRIG1 and squamous epithelial uterine cervical cancer: correlation to prognosis, other tumour markers, sex steroid hormones, and smoking[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 189(3): 312-317.
- [13] Bhattacharjee A, Richards WG, Staunton J, et al. Classification of human lung carcinomas by mRNA expression profiling reveals distinct adenocarcinoma subclasses[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(12): 1379-1381.
- [14] Ye F, Guo DS, Niu HQ, et al. Molecular mechanism of LRIG1 cDNA induced apoptosis in human glioma cell line H4[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2004, 23(10): 1149-1154.
- [15] Ye F, Guo DS, Yi E, et al. Reverse effects of LRIG1 gene overexpression on invasion of human glioma and its mechanism[J]. *Clin J Exp Surg*, 2005, 22(2): 200-202.
- [16] Yao ST, Tang WY, Guo C, et al. Relationship between LRIG1 induced human glioma apoptosis and EGFR gene[J]. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae*, 2008, 30(2): 157-160.
- [17] Liu HC, Xie RF, Cai MJ, et al. Relationship between down-regulation of LRIG1 expression and growth of glioma cells[J]. *Clin J Exp Surg*, 2009, 26(5): 615-617.
- [18] Yang WM, Yan ZJ, Ye ZQ, et al. Effects of tumor suppressor gene LRIG1 on the biological behaviors of human bladder cancer cell BIU87[J]. *Clin J Exp Surg*, 2005, 22(12): 1542-1545.
- [19] Ye ZQ, Yan ZJ, Yang WM, et al. Effects of LRIG1 gene on the invasion of bladder cancer in vitro[J]. *Clin J Exp Surg*, 2007, 45(4): 258-261.
- [20] Laederich MB, Funes-Duran M, Yen L, et al. The leucine-rich repeat protein LRIG1 is a negative regulator of ErbB family receptor tyrosine kinases[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(45): 47050-47056.
- [21] Goldoni S, Iozzo RA, Kay P, et al. A soluble ectodomain of LRIG1 inhibits cancer cell growth by attenuating basal and ligand-dependent EGFR activity[J]. *Oncogene*, 2007, 26(3): 368-381.
- [22] Stutz MA, Shattuck DL, Laederich MB, et al. LRIG1 negatively regulates the oncogenic EGF receptor mutant EGFRvIII[J]. *Oncogene*, 2008, 27(38): 5741-5752.
- [23] Miller JK, Shattuck DL, Ingalla EQ, et al. Suppression of the negative regulator LRIG1 contributes to ErbB2 overexpression in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(20): 8286-8294.
- [24] Shattuck DL, Miller JK, Laederich M, et al. LRIG1 is a novel negative regulator of the met receptor and opposes met and her synergy[J]. *Molecular Cellular Biology*, 2007, 27(5): 1934-1946.
- [25] Ledda F, Bieraugel O, Fard SS, et al. Lrig1 is an endogenous inhibitor of ret receptor tyrosine kinase activation, downstream signaling, and biological responses to GDNF[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(1): 39-49.