

- factors in childhood cancer patients in Japan[J]. Bioscience Trends, 2011, 5(6):264-272.
- [26] Joya HB, Raheem C, Joann JP, et al. Health-related quality of life, lifestyle behaviors, and intervention preferences of survivors of childhood cancer[J]. J Cancer Survi, 2013, 7(6):523-534.
- [27] Fatma TA, Zumrut B, Mehmet K, et al. Quality of life and chemotherapy-related symptoms of turkish cancer children undergoing chemotherapy[J]. Asian Pacific J Cancer Prev, 2013, 14(20):1761-1768.
- [28] Speechley KN, Barrera M, Shaw AK, et al. Health-related quality of life among child and adolescent survivors of childhood cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(30):2536-2543.
- [29] Erin E, Leonard S, Sender RA, et al. Multilevel socioeconomic effects on quality of life in adolescent and young adult survivors of leukemia and lymphoma [J]. Qual Life Res, 2013, 22(15):1339-1351.
- [30] 罗西贝. 白血病患者住院儿的生存质量及其影响因素研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2011.
- [31] 莫霖, 唐艳, 黄小燕, 等. 不同年龄阶段恶性肿瘤儿童行为问题及影响因素的相关研究[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(1):105-108.
- [32] 王华荣, 孙玉倩, 孙秉赋, 等. 学龄期恶性肿瘤患儿生存质量及影响因素调查研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(4):400-402.
- [33] Eiser C. Can parents rate their child's health-related quality of life? Results of a systematic review [J]. Qual Life Res, 2001, 10(5):347-357.
- (收稿日期:2015-07-18 修回日期:2015-08-20)
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.32.044

## 胶原蛋白 IV 在肿瘤领域的研究进展

杨程显<sup>1</sup>, 李 戈<sup>1</sup>综述, 张立颖<sup>2△</sup>审校

(1. 南方医科大学第一临床医学院临床医学系, 广州 510515;

2. 南方医科大学南方医院护理部, 广州 510515)

[关键词] 肿瘤; 胶原蛋白 IV; 侵袭与转移; 诊断与治疗

[中图分类号] R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)32-4586-04

胶原蛋白 IV (type IV collagen, IV-C) 属于胶原蛋白家族成员, 是细胞基底膜 (basement membranes, BMs) 的主要成分。IV-C 为独特的异源三聚体螺旋链结构, 由六型  $\alpha$ -肽链组成。每条肽链主要由 N 端的 7S 结构、中部富含重复 Gly-Xaa-Yaa 氨基酸基序的胶原域及 C 端的非成胶结构域 3 部分构成。迄今已发现 3 种不同类型的 IV-C 异源三聚体, 其表达具有组织特异性。在肿瘤不同阶段, 肿瘤组织上的 IV-C 组成和分布会发生明显改变, 这一生物学特点对肿瘤诊断、分期具有重要意义。恶性肿瘤的主要生物学行为是癌细胞可以突破 BMs, 向邻近或远隔部位侵袭和转移。作为 BMs 的主要成分, IV-C 在恶性肿瘤侵袭及转移机制和临床诊疗等方面的研究中具有重要意义。本文就 IV-C 在肿瘤领域的研究进展作一综述。

### 1 IV-C 的结构和生物学功能

IV-C 为独特的异源三聚体螺旋链结构, 由  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$  六型  $\alpha$ -肽链组成。编码 IV-C 各型肽链的基因两两配对, “头对头”地分布于 3 条染色体上。合成  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$  肽链的基因 COL4A1 和 COL4A2 成对存在人类 13 号染色体上。基因 COL4A3 和 COL4A4 合成  $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$  肽链, 成对存在人类 2 号染色体上。合成  $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$  肽链的基因 COL4A5 和 COL4A6 成对存在人类 X 染色体上<sup>[1]</sup>。

每条  $\alpha$ -肽链包含 N 端的 7S 结构、中间的胶原域及夹杂其中的二十多个非胶原域和 C 端的非成胶结构域 (noncollagenous domain C1, NC1)。 $\alpha$ -肽链 N 端 7S 结构大约由 23 个氨基酸残基组成。肽链中部由胶原域和非胶原构成。肽链中部的胶原域含有大约 1 400 个氨基酸残基, 主要由重复的 Gly-Xaa-Yaa 胶原序列构成, Xaa 通常为脯氨酸或赖氨酸, Yaa 通常为羟脯氨酸或羟赖氨酸。在这些重复序列中, 有 21~26 个非胶原

序列夹杂其中。每条  $\alpha$ -肽链中还包含了 Arg-Gly-Asp (RGD) 短肽基序、CB3 片段等能与整合素结合的位点<sup>[1]</sup>。 $\alpha$ -肽链 C 端结构大约由 230 个氨基酸残基组成。

3 条特定的  $\alpha$ -肽链相互缠绕, 形成具有独特异源三聚体结构的原体。迄今已发现  $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ 、 $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ 、 $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$  3 种不同类型的 IV-C 异源三聚体。两个 IV-C 原体 C 端和 C 端“头对头”相接, 形成二聚体。此外, 原体通过 7S 结构, N 端对 N 端反向平行排列, 形成四聚体。四聚体最后形成薄层的网络结构, 即 BMs 的基本骨架<sup>[2]</sup>。

IV-C 主要存在于 BMs。 $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$  异源三聚体为 IV-C 主要的结构形式, 广泛表达于各种组织 BMs, 而  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  和  $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$  异源三聚体的表达则具有组织特异性。在不同生长发育阶段, 同一组织上的 IV-C 组成和分布也存在差异。IV-C 构成 BMs 的基本骨架, 作为上皮细胞、内皮细胞、神经细胞等生长的依附和支架。IV-C 能与细胞表面的特异受体相互识别和作用, 进而激活细胞内信号转导通路, 参与细胞黏附、迁移、生长、增殖和分化等重要的生理过程。现已有报道称, IV-C 与细胞相互作用参与血小板的迁移与聚集、免疫细胞和肝细胞等的迁移及肾脏胚胎发育<sup>[1,3]</sup>。还有研究发现, IV-C 能与癌细胞的整合素结合, 进而激活细胞内信号转导通路, 促进癌细胞的增殖、生长及迁移和抑制癌细胞的凋亡<sup>[4]</sup>。异源三聚体还可以聚合形成分子筛, 滤过大分子物质, 如  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  异源三聚体是肾小球滤过膜的主要成分<sup>[5]</sup>。研究还发现 IV-C 在血管形成中起重要作用。IV-C 不仅有促进血管生成的作用, 还可以抑制血管生成<sup>[6]</sup>。

### 2 IV-C 与恶性肿瘤

恶性肿瘤的异常生长、局部的浸润和转移等都与 IV-C 关

系密切。当上皮组织发生癌变,癌细胞分泌 MMP-2、MMP-9、组织蛋白酶等酶类增多,分解 BMs 主要成分 IV-C 的作用增强,BMs 网架被破坏,癌细胞突破作为肿瘤天然屏障的 BMs,不断生长、浸润和转移。当细胞组织发生癌变,IV-C 合成与降解的平衡也会被打破<sup>[4]</sup>。在癌组织的 BMs 中,IV-C 的类型和分布会发生改变,这种变化与其侵袭机制相关,但具体机制尚不完全清楚<sup>[7]</sup>。IV-C 的合成可增多,分泌增加的 IV-C 沉积于包绕肿瘤的基质中,以支持癌组织的生长。研究发现,致密的肿瘤外周基质会影响抗癌药物的渗透,影响药效的发挥<sup>[4]</sup>。在 IV-C 上 Arg-Gly-Asp (RGD)短肽基序、CB3 片段等位点,能与癌细胞的整合素结合,进而激活细胞内信号转导通路,促进癌细胞的增殖、生长及迁移和抑制癌细胞的凋亡<sup>[1,4]</sup>。IV-C 还能促进癌组织的新血管生成,为癌细胞生长提高充足的养分。肿瘤新生血管生成过程中,IV-C 合成和分泌增加。IV-C 在血管的延伸、增殖和稳定中起到重要作用<sup>[8]</sup>。但同时也有文献报道, $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$  和  $\alpha 6$ -肽链 NC1 的多肽片段,如 endostatin、arrestin、canstatin、tumstatin 等,通过与内皮细胞表面整合素结合抑制内皮细胞的增殖、迁移和诱导内皮细胞凋亡,从而抑制血管生成<sup>[9]</sup>。由此推断,IV-C 在肿瘤血管形成中具有双重调节作用。在下文中,作者将对各系统肿瘤与 IV-C 关系进行总结。

**2.1 IV-C 与细支气管肺泡癌** Nakano 等<sup>[10]</sup>用免疫组化的方法检测发现,在正常的肺组织中,IV-C 的  $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$  异源三聚体和  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  异源三聚体在肺泡 BMs 上呈连续的直线型分布。在侵袭性较弱的癌组织中,无论肺泡是否塌陷, $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$  异源三聚体均保持连续线性分布,而  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  异源三聚体表达缺失。在侵袭性较强的组织中, $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$  异源三聚体在癌巢附近呈非连续性表达,同样伴  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  异源三聚体表达缺失。BMs 的这种改变与癌组织的侵袭机制相关,但具体机制尚不明确。同时,IV-C 类型和分布的改变会造成肺泡生物学稳定性和功能的下降。Goto 等<sup>[11]</sup>通过免疫组化的方法检测细支气管肺泡癌患者癌组织 BMs 的 IV-C 和层粘连蛋白,以此评价 BMs 是否完整,并联系其临床病理特点,发现出现 BMs 破坏的癌组织较早出现侵袭和转移,患者术后 5 年生存率较低,而癌组织 BMs 完整的患者术后 5 年生存率为 100%。此项研究提示 IV-C 对肺癌临床分期和预后判断具有重要意义。

**2.2 IV-C 与肝外胆管癌**  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ -肽链在正常胆管表面柱状上皮、肌层固有层的平滑肌细胞及大血管的 BMs 中呈连续的直线型分布。而  $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ -肽链在免疫组化中未见染色。在肝外胆管癌组织的 BMs 中,随着癌症的侵袭性的提高, $\alpha 6$ -肽链的表达随之下调。 $\alpha 6$ -肽链的表达与 TNM 分级相关。而  $\alpha 2$ -肽链的表达与  $\alpha 6$ -肽链的表达密切相关。在侵袭力强的癌巢前缘, $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 5$  和  $\alpha 6$ -肽链表达缺失<sup>[12]</sup>。在肝外胆管癌组织 BMs 以外,IV-C 还特征性分布于肿瘤基质中,尤其是在邻近 BMs 的致密胶原蛋白束周围,被称为间质 IV-C。癌变组织纤维基质重构十分活跃。间质 IV-C 不仅合成增多,还同时伴随大量降解,提示间质 IV-C 可能促进肿瘤基质的形成<sup>[13]</sup>。

**2.3 IV-C 与胃癌** IV-C 的  $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$  异源三聚体和  $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$  异源三聚体在正常胃黏膜上皮的 BMs 中呈连续的直线型分布,用免疫组化的方法未能检测到  $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ -肽链的表达。 $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$  异源三聚体在胃壁承受压力和拉力中起重要作用。

在胃黏膜癌变组织中, $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$  异源三聚体呈线性或非线性表达, $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$  异源三聚体表达完全缺失。BMs 中  $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$  异源三聚体的表达缺失不但使肿瘤浸润和侵袭的发生更容易,而且会使 BMs 稳定性和功能下降,胃壁抗压能力下降。Ki67 标

记指数已被报道与胃癌的核心分级、癌细胞的活力和侵袭能力密切相关。而  $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$  异源三聚体的缺失程度与 Ki67 标记指数有显著的相关关系,提示其有很大的潜在诊断价值<sup>[7]</sup>。Kinoshita 等<sup>[14]</sup>研究发现血清 IV-C 水平可以作为胃癌腹膜转移的生物学标志,对判断胃癌的预后具有重要意义。Ruan 等<sup>[15]</sup>研究了胃液 IV-C 水平与胃癌及癌前病变的关系,发现胃癌及癌前病变时胃液中 IV-C 水平显著升高,未来可作为胃癌早期诊断及判断有无转移的生物学标志,并且效果优于血清 IV-C 水平。

**2.4 IV-C 与结直肠癌**  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ -肽链广泛分布在正常结直肠组织上皮的 BMs 中,其中毛细血管和淋巴管的内皮 BMs 仅有  $\alpha 1$  和  $\alpha 2$ -肽链的表达。 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ -肽链的分布具有特异性。 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ -肽链仅分布于表面官腔上皮 BMs 上。 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ -肽链主要分布于腺体上皮和动脉平滑肌细胞的 BMs,少量表达于黏膜下层,而在肌层固有层不表达。

在癌组织中,BMs 不表达  $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ -肽链,极少表达  $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ -肽链。 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ -肽链的表达会发生下调甚至缺失,其下调程度与肿瘤分化程度相关。在高分化腺癌组织的 BMs 中, $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ -肽链呈连续的直线型分布。在中分化腺癌组织的 BMs 中, $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ -肽链呈不连续分布。而在低分化腺癌组织的 BMs 中, $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ -肽链的表达不能被检测到。在癌细胞周围的毛细血管和平滑肌细胞 BMs 的  $\alpha$ -肽链的表达与正常组织差别不大<sup>[16]</sup>。Nystrom 等<sup>[17]</sup>研究了肿瘤微环境中 IV-C 与结直肠癌肝转移潜能之间的关系,发现肝转移和无肝转移结直肠癌基质中 IV-C 水平具有显著差异。在肝转移性结直肠癌肿瘤基质中,IV-C 表达显著上调。

**2.5 IV-C 与胰腺癌** Döhlund 等<sup>[18]</sup>研究发现在胰腺癌患者循环系统中 IV-C 含量显著升高。Willumsen 等<sup>[19]</sup>用 ELISA 法对 15 例胰腺癌患者和 33 例健康人血清中的 IV-C 分解产物进行检测,发现二者具有显著差异,IV-C 分解产物对胰腺癌的诊断能力大于 83%。因此,IV-C 分解产物可能成为诊断胰腺癌的理想生物学标志。Döhlund 等<sup>[4]</sup>进一步研究发现在胰腺癌组织中,IV-C 合成与分泌增多,在癌组织周围形成与 BMs 相似的基质结构,阻碍药物的渗透和药效的发挥。同时,癌细胞表面的整合素表达也会上调,与自分泌的 IV-C 结合,进而激活细胞内信号转导通路,促进癌细胞的增殖、生长及迁移并抑制癌细胞的凋亡。

**2.6 IV-C 与前列腺肿瘤** 正常前列腺组织 BMs 上可检测到  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ -肽链的表达,其中  $\alpha 6$ -肽链表达量相对较少。前列腺上皮内瘤属于前列腺的癌前病变。在前列腺上皮内瘤组织中,IV-C 异源三聚体的分布与正常的前列腺中相似,但是  $\alpha 6$ -肽链在病灶的 BMs 中几乎完全缺失。前列腺癌组织中, $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ -肽链相对于正常的前列腺组织的表达量较少,而  $\alpha 5$ -肽链在大部分病例中缺失, $\alpha 6$ -肽链则完全缺失。Varisli<sup>[20]</sup>研究发现在前列腺癌组织中 COL4A6 基因转录水平显著下降,并且 COL4A6 基因表达水平与前列腺癌预后具有显著负相关性。Assadian 等<sup>[21]</sup>研究发现,在前列腺癌组织中,p53 可以通过多种途径提高  $\alpha 1$ -肽链的水平,并促进  $\alpha 1$ -肽链释放抗血管生成因子 Arresten。因此,血清 Arresten 含量可能成为判断前列腺癌预后的重要指标。

**2.7 IV-C 与口腔鳞状上皮癌** 有研究发现  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ -肽链在正常口腔黏膜的 BMs 中呈界限清晰的线性表达<sup>[22-23]</sup>,未能检测到  $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ -肽链的表达。在口腔异常增生上皮的 BMs 上, $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ -肽链呈减量的连续线性表达, $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ -肽链仍呈境界清晰的连续表达,表达较强。在原位癌中, $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ -肽链界限清晰

地分布在 BMs 上,而  $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ -肽链则呈连续的直线型强表达。在局部炎症的情况下可见  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ -肽链被破坏,除此之外甚少见肽链破坏。相对于在口腔上皮异常增生组织中,炎症细胞在原位癌组织中渗透能力更强。在高分化口腔鳞状细胞癌组织中, $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ -肽链在癌组织岛周围呈不连续分布, $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ -肽链的表达明显减少。在低分化的口腔鳞状细胞癌组织中,癌组织岛周围仅有残余的  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ -肽链分布,而  $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ -肽链的表达完全缺失。Agarwal 等<sup>[24]</sup>研究了 IV-C 水平与口腔鳞状上皮细胞癌组织学分型的关系,发现 BMs 的 IV-C 含量及分布特点与肿瘤细胞分化程度相关,分化程度越高,IV-C 含量越高,分布越呈线性、连续状。此外,Liang 等<sup>[25]</sup>研究发现口腔鳞状上皮细胞癌的发生与癌细胞快速黏附 IV-C 的能力相关。

### 3 总结与展望

大量基础和临床研究表明,恶性肿瘤的异常生长、局部的浸润和转移等病理过程都与 IV-C 关系密切。当癌细胞突破作为肿瘤天然屏障的 BMs,IV-C 的组成和分布会发生明显变化,而且变化的程度与病程密切相关。研究这种变化的机制有利于认识癌组织侵袭和转移的生物学特性。IV-C 还参与和癌细胞的相互作用,激活细胞内的信号转导,促进癌细胞的增殖、生长及迁移并抑制癌细胞的凋亡,相应的细胞信号通路可能成为新的抗肿瘤药物靶点。IV-C 还能促进癌组织内新血管生成,为癌细胞提供生长所需的氧气和营养物质,因此阻断该过程可以抑制肿瘤细胞生长。目前还发现, $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$  和  $\alpha 6$ -肽链 NC1 结构域的多肽片段,如 endostatin、arrestin、canstatin、tumstatin 等,通过与内皮细胞表面整合素结合,抑制内皮细胞的增殖、迁移和诱导内皮细胞凋亡,从而抑制血管生成,有望成为有效的抗癌药物。检测胃癌、胰腺癌等病变组织 IV-C 或血清 IV-C 代谢产物变化,可间接反映肿瘤发展的程度,利于肿瘤的早期诊断和预后判断。综上所述,IV-C 在肿瘤早期诊断手段的研究、临床治疗方案的制定和抗肿瘤药物靶点的筛选等领域具有重要研究意义。

### 参考文献

- [1] Khoshnoodi J, Pedchenko V, Hudson BG. Mammalian collagen IV[J]. *Micr Res Tech*, 2008, 71(5): 357-370.
- [2] Van Agtmael T, Bruckner-Tuderman L. Basement membranes and human disease[J]. *Cell Tiss Res*, 2010, 339(1): 167-188.
- [3] Aggeli AS, Kitsiou PV, Tzinia AK, et al. Selective binding of integrins from different renal cell types to the NC1 domain of alpha3 and alpha1 chains of type IV collagen[J]. *J Nephrol*, 2009, 22(1): 130-136.
- [4] Ohlund D, Franklin O, Lundberg E, et al. Type IV collagen stimulates pancreatic cancer cell proliferation, migration, and inhibits apoptosis through an autocrine loop[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 154.
- [5] Raju P, Cimbaluk D, Korbet SM. The variable course of women with X-linked Alport Syndrome[J]. *Clin Kidney J*, 2013, 6(6): 630-634.
- [6] Kalluri R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(6): 422-433.
- [7] Baba Y, Iyama K, Ikeda K, et al. Differential expression of basement membrane type IV collagen alpha chains in gastric intramucosal neoplastic lesions[J]. *J Gastroenterol*, 2007, 42(11): 874-880.
- [8] Bahramsoltani M, Slosarek I, De Spiegelaere W, et al. Angiogenesis and collagen type IV expression in different endothelial cell culture systems[J]. *Anat Histol Embryol*, 2013, 21(13): 1210-1220.
- [9] Brassart-Pasco S, Senechal K, Thevenard J, et al. Tetra- statin, the NC1 domain of the alpha4(IV) collagen chain: a novel potent anti-tumor matrikine[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e29587.
- [10] Nakano KY, Iyama KI, Mori T, et al. Loss of alveolar basement membrane type IV collagen alpha3, alpha4, and alpha5 chains in bronchioloalveolar carcinoma of the lung [J]. *J Pathol*, 2001, 194(4): 420-427.
- [11] Goto K, Yokose T, Kodama T, et al. Detection of early invasion on the basis of basement membrane destruction in small adenocarcinomas of the lung and its clinical implications[J]. *Mod Pathol*, 2001, 14(12): 1237-1245.
- [12] Hirashima K, Iyama K, Baba Y, et al. Differential expression of basement membrane type IV collagen alpha2 and alpha6 chains as a prognostic factor in patients with extrahepatic bile duct carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(4): 402-407.
- [13] Chen Y, Sasatomi E, Satoh T, et al. Abnormal distribution of collagen type IV in extrahepatic bile duct carcinoma [J]. *Pathol Int*, 2000, 50(11): 884-890.
- [14] Kinoshita J, Fushida S, Harada S, et al. Type IV collagen levels are elevated in the serum of patients with peritoneal dissemination of gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2010, 1(6): 989-994.
- [15] Ruan H, Hong R, Xie H, et al. Significance of elevated levels of collagen type IV and hyaluronic acid in gastric juice and serum in gastric cancer and precancerous lesion [J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(7): 2001-2008.
- [16] Oka Y, Naito I, Manabe K, et al. Distribution of collagen type IV alpha1-6 chains in human normal colorectum and colorectal cancer demonstrated by immunofluorescence staining using chain-specific epitope-defined monoclonal antibodies[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(9): 980-986.
- [17] Nystrom H, Naredi P, Berglund A, et al. Liver-metastatic potential of colorectal cancer is related to the stromal composition of the tumour[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(12): 5183-5191.
- [18] Döhlund D, Lundin C, Ardnor B, et al. Type IV collagen is a tumour stroma-derived biomarker for pancreas cancer [J]. *Brit J Cancer*, 2009, 101(1): 91-97.
- [19] Willumsen N, Bager CL, Leeming DJ, et al. Extracellular matrix specific protein fingerprints measured in serum can separate pancreatic cancer patients from healthy controls[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 554.
- [20] Varisli L. Identification of new genes downregulated in prostate cancer and investigation of their effects on prognosis[J]. *Gene Test Mol Bioma*, 2013, 17(7): 562-566.
- [21] Assadian S, El-Assaad W, Wang XQD, et al. p53 Inhibits angiogenesis by inducing the production of arrestin[J].

Cancer Res, 2012, 72(5):1270-1279.

[22] Tamamura R, Nagatsuka H, Siar CH, et al. Differential expression of basement membrane collagen-IV alpha1 to alpha6 chains during oral carcinogenesis [J]. Virchows Arch, 2006, 449(3):358-366.

[23] Tamamura R, Nagatsuka H, Siar CH, et al. Comparative analysis of basal lamina type IV collagen alpha chains, matrix metalloproteinases-2 and-9 expressions in oral dysplasia and invasive carcinoma [J]. Acta Histochem, 2013, 115(2):113-119.

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.32.045

[24] Agarwal P, Ballabh R. Expression of type IV collagen in different histological grades of oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study [J]. J Cancer Res Ther, 2013, 9(2):272-275.

[25] Liang X, Osman TA, Sapkota D, et al. Rapid adherence to collagen IV enriches for tumour initiating cells in oral cancer [J]. Eur J Cancer, 2014, 50(18):3262-3270.

(收稿日期:2015-07-12 修回日期:2015-09-10)

## LRIG 基因家族与肿瘤关系的研究进展\*

胡火军<sup>1</sup>综述,黄益玲<sup>2△</sup>审校

(1. 三峡大学第一临床医学院神经外科,湖北宜昌 443003; 2. 三峡大学医学院病理学系,湖北宜昌 443002)

[关键词] LRIG 基因;肿瘤;EGFR 信号通路

[中图分类号] R739.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)32-4589-04

LRIG 基因是近年发现的一组新的基因家族,广泛存在于哺乳动物体内,该家族包括 3 个成员:LRIG1、LRIG2 和 LRIG3,编码的产物是一组结构类似的跨膜糖蛋白,由胞内段、跨膜段和胞外段 3 部分组成。研究发现,组成跨膜糖蛋白的胞内段、跨膜段与胞外段的 LRIG 家族之间相互包含有高度保守的氨基酸序列,提示 LRIG 家族蛋白之间具有某些相似的分子功能,但他们在信号肽及内在的氨基酸序列存在着显著的差异。LRIG 基因家族对维持组织细胞的结构及功能方面具有重要作用,并与多种肿瘤密切相关。3 种 LRIG 蛋白在肿瘤细胞中所起的作用不尽相同,且具有双重的调控作用,与细胞内环境有关<sup>[1]</sup>。本文就近年 LRIG 基因家族与肿瘤关系的研究进展进行综述。

### 1 LRIG1 基因

LRIG1 是当前 LRIG 家族中研究较为深入的抑癌基因,最早发现于对小鼠脑细胞的实验研究中,与鼠 LIG-1 及果蝇中 Kekk-1 基因同源。LRIG1 基因定位于人类染色体 3p14.3 位点,一个在人类许多肿瘤中常发生基因杂合性缺失的区域,包括一个完整的读码框架和 3' 端的非编码区,由 4 963 个核苷酸组成,其编码产物为细胞表面跨膜糖蛋白,由 1 093 个氨基酸组成,其结构分为胞内段、跨膜段和胞外段 3 部分。研究表明,LRIG1 蛋白在人类各种组织中均有不同程度的表达,在肾脏、心脏、睾丸、胃、脑及骨骼肌等组织内大量表达,而在脑组织尤其是胶质细胞中表达较高。表达最高者为脑部,最低者为脾脏,二者水平相差 240 倍。

**1.1 LRIG1 基因在肿瘤组织中的表达** 众多研究显示 LRIG1 在人类肿瘤组织中的表达水平各不相同。大部分肿瘤中 LRIG1 的表达水平低于正常组织,而某些肿瘤组织中 LRIG1 表达较正常组织高。LRIG1 蛋白在肺癌细胞系、前列腺细胞系、结肠癌细胞系、皮肤鳞癌组织等多种肿瘤组织中的表达水平较正常组织下降<sup>[2]</sup>。但也有报道在部分肿瘤组织中存在 LRIG1 表达上调的情况,Tanenura 等<sup>[3]</sup>在前列腺癌的研究中检测到癌组织中的 LRIG1 表达水平高于正常组织。刘红

潮等<sup>[4]</sup>将构建的针对 LRIG1 基因的干扰片段及非特异性的对照片段,分别转染入 GL15 细胞系,观察到转染后的细胞中 LRIG1 基因表达明显下调,且细胞增殖率明显高于对照组,这表明抑制 LRIG1 的表达能促进胶质瘤细胞的增殖。还有研究显示,LRIG1 在脑膜瘤、垂体腺瘤 HP75 细胞系等肿瘤组织中均存在不同程度表达,其表达水平低于正常垂体组织或脑组织<sup>[5-6]</sup>。上述研究表明 LRIG1 对脑肿瘤的发生、发展起到了抑制作用,很可能是一种抑癌基因。在对其他系统的肿瘤如膀胱癌细胞<sup>[7]</sup>、乳腺癌细胞<sup>[8]</sup>的研究也同样证实了 LRIG1 能通过抑制肿瘤细胞的增殖,来发挥抑癌基因的抗癌作用。

**1.2 LRIG1 基因与肿瘤的预后** 有资料显示,LRIG1 的表达水平可能与部分肿瘤的预后存在一定的关系。在对皮肤鳞癌的研究发现,LRIG1 的表达水平与鳞癌的恶性程度呈负相关,同时 LRIG1 表达水平低的鳞癌患者其预后较差。Wu 等<sup>[9]</sup>检测食管癌细胞中 LRIG1 和表皮生长因子受体(EGFR)的表达,发现其表达水平与患者生存率和细胞化疗敏感性存在一定的相关性。Krig 等<sup>[10]</sup>发现在 ER $\alpha$  表达阳性的乳腺癌患者中,LRIG1 的表达与肿瘤的无复发生存率密切相关。Lindstrom 等<sup>[11]</sup>研究认为 LRIG1 可以作为评价早期宫颈癌患者预后的独立指标。在对脑胶质瘤的研究中也发现,LRIG1 表达水平与肿瘤患者预后相关,LRIG1 蛋白表达越高,患者预后相对较差,提示 LRIG1 的表达水平可作为脑胶质瘤预后预测的一个指标。

**1.3 LRIG1 基因的作用机制** 既往研究已证实,EGFR 及其配体构成的信号系统异常在肿瘤细胞的发生、发展中起着关键作用。LRIG1 基因的结构与果蝇表面糖蛋白 Kekk-1 结构高度相似,因此,现阶段对 LRIG1 在肿瘤中作用机制的研究主要建立在对与其同源的 Kekk-1 基础上,主要探讨 LRIG1 与 EGFR 之间的相互作用。Goldoni 等<sup>[12]</sup>的研究结果显示 LRIG1 能直接作用于胞膜上的 EGFR,形成 EGFR 负反馈环而发挥作用。刘红潮等<sup>[4]</sup>利用带有针对 LRIG1 基因的干扰片段及非特异性对照片段分别转染 GL15 细胞系,结果显示

\* 基金项目:湖北省自然科学基金项目(2014CFB682);三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗重点实验室开放课题(2015KZL11)。 作者简介:胡火军(1972-),副主任医师,博士,主要从事脑肿瘤的临床诊治及基础研究。 △ 通讯作者,E-mail:lotusyj@126.com。