

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.19.030

富亮氨酸纤连跨膜蛋白 3 调控个体发育及相关疾病的研究进展^{*}

张 鸣 综述,李伟豪,许艳华[△] 审校

(昆明医科大学附属口腔医院正畸科 650000)

[摘要] 富亮氨酸纤连跨膜蛋白 3(FLRT3)作为 FLRT 家族中最典型的成员,具有调控同型细胞分选/黏附及成纤维细胞生长因子(FGF)信号传导的功能。FLRT3 参与了原肠胚、心脏、颅颌面及肢体的形成,不仅通过一系列复杂的信号通路调节神经模式、轴突引导、突触发育/再生和神经元迁移,还与发育障碍、神经性疼痛、注意缺陷/多动障碍和癌症等疾病的发展也密不可分。目前国内外对 FLRT3 的研究还处于一个初步探索阶段,未来应更加深入研究 FLRT3 在下颌生长发育中的作用,探索 FLRT3 对癌症等疾病的调控机制。

[关键词] 富亮氨酸纤连跨膜蛋白;成骨;生长发育;癌症;神经系统

[中图分类号] R783.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)19-3380-05

Research progress of leucine-rich fibrillar transmembrane protein 3 in regulating ontogeny and related diseases^{*}

ZHANG Ming, LI Weihao, XU Yanhua[△]

(Department of Orthodontics, Affiliated Stomatological Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China)

[Abstract] Fibronectin leucine-rich transmembrane protein 3 (FLRT3), the most typical member of FLRT family, has the function of regulating homotypic cell sorting/adhesion and fibroblast growth factor (FGF) signalling. FLRT3 is involved in the formation of gastrula, heart, craniomaxillofacial and limbs. It not only regulates the neural patterns, axon guidance, synapse development/regeneration and neuronal migration through a complex set of signalling pathways, but also is closely related to the development of diseases such as developmental disorders, neuropathic pain, attention-deficit/hyperactivity disorder and cancer. At present, the research on FLRT3 at home and abroad is still in a preliminary stage of exploration, and the role of FLRT3 in mandibular growth and development should be further studied in the future, and the regulatory mechanism of FLRT3 on cancer and other diseases should be explored.

[Key words] FLRT3; osteogenesis; growth and development; cancer; nervous system

富亮氨酸纤维连接跨膜蛋白(fibronectin leucine-rich transmembrane protein, FLRT)家族最初在人类骨骼肌细胞外基质蛋白的筛选中被发现。FLRT3 作为其家族主要成员之一,由 10 个富含亮氨酸的重复序列(leucine-rich repeats, LRR)、Ⅲ型纤连蛋白域(type Ⅲ fibronectin domain, FNⅢ)、跨膜结构域和短的细胞质内尾部构成^[1]。FLRT3 定位于细胞膜上,广泛分布在肾脏、脑、胰腺、骨骼肌、肺、肝、胎盘和心脏等重要脏器,在胚胎发育和神经系统发育中也扮演着重要的角色。越来越多的研究表明,FLRT3 在颅颌面部发育中调节神经嵴细胞迁移、软骨形成和上皮-间充质转化^[2],并且充当颅颌面部血管内皮生长因子的信号转导介质,参与颅颌面部血管的生成及构

型^[3]。此外,FLRT3 还可诱导神经性疼痛的发生,与注意力缺陷/多动障碍有关^[4]。FLRT3 被证实存在于结肠癌、黑色素瘤、前列腺癌等癌症中帮助癌细胞逃避宿主的免疫监视,促使疾病恶化^[2]。目前对 FLRT3 的研究还较为局限,深入了解 FLRT3 的潜在功能和调节机制,对进一步研究颅颌面生长发育及相关疾病的防治具有重要意义,为此笔者对 FLRT3 在个体发育及相关疾病中的研究进展做一综述。

1 FLRT3 的分子结构

FLRT3 的分子结构中包含了 10 个 LRR、FNⅢ结构域、跨膜结构域和短的细胞质内尾。LRR 区域可以促进同型细胞分选/黏附;FNⅢ结构域可与成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)受体

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81760193,81960195);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(202001AY070001-152);高层次科技人才及创新团队专项(202005AE160033);云南省教育厅科学研究基金项目(2019Y0364)。作者简介:张鸣(1994—),硕士,主要从事骨、软骨发育研究。[△] 通信作者, E-mail: xuyanhu18@163.com。

(FGFR)结合;细胞质内尾可增强 FGF 信号传导,还具有使细胞去黏附的功能^[5]。FLRT3 蛋白的亚细胞定位表明,FLRT3 的前 28 个氨基酸生成了一个 HA-FLRT3 构建体,该构建体包含一个鼠 IgK 链 V-J2-C 信号肽和一个融合到 FLRT3 氨基酸 29~649 位上的 HA 标记序列,见图 1。

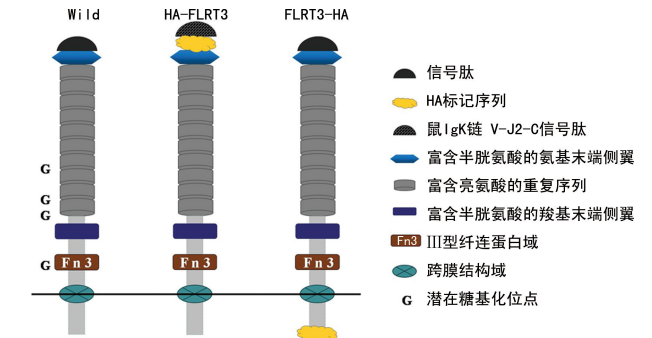


图 1 FLRT3 结构显示了信号肽、富含亮氨酸的重复序列、III 型纤连蛋白域和跨膜结构域的相对位置

2 FLRT3 在胚胎发育中的功能作用

颅颌面形态发生是一个复杂的过程,涉及许多生物学效应,以协调神经嵴细胞的生长、增殖、迁移和随后的分化^[6]。在脊椎动物颅面区发育的早期,神经嵴细胞首先沿着神经管的背侧边缘形成。这些细胞起源于后中脑和后脑的神经褶皱,并迁移到咽弓,在那里它们分化为骨、软骨及面颈部的结缔组织。大多数面部结构来源于第一咽弓的上颌突和下颌突,上皮细胞和神经嵴细胞来源的外胚层细胞之间的信号交换导致了面部骨骼、牙齿和毛发等结构的形成^[7]。

FLRT3 在颅颌面发育过程中介导神经嵴细胞迁移、软骨形成和上皮-间充质转化等重要活动。胚胎发育期,FLRT3 最初在顶端外胚层嵴(apical ectodermal crest, AER)和下层间充质中表达,随后被限制于顶嵴背腹侧、后肢、胸带和骨盆带区域^[2]。在颅颌面发育早期,FLRT3 最初存在于中脑,之后位于咽部。在上皮-间充质转化的部位,例如牙胚、毛囊和眼睛中也可发现 FLRT3 的表达。从细胞水平上来看,FLRT3 的表达局限于下颌原基和前鼻区上皮下方的间充质及融合之前的内外侧鼻突上皮细胞中。在牙胚蕾状期至帽状期阶段,FLRT3 在最终形成成釉细胞的上皮细胞中表达,且位于整个成牙本质细胞层及上皮根鞘中。

骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)在颅颌面骨的发育中,参与调节软骨内成骨和膜内成骨,是成骨前体细胞形成的关键,阻断颅神经嵴细胞中的 BMP2 和 BMP4 可以使目标区域的神经嵴细胞消失^[8]。FLRT3 与 BMP4 密切相关,它不仅存在于大脑和眼睛,并且在中鼻突外胚层下的间质及下颌原基生长区域与 BMP4 的表达相重叠,参与指导上下颌原基的生长^[9]。在肢体形成、心脏分化和前脑发育过程中, BMP 信号可以通过抑制 FLRT3 的表达来下调

FGF。这一作用可能与 T-box 转录因子 2(Tbx2)有关, Tbx2 可以直接与 FLRT3 基因启动子区域的 T-box 元件结合^[10]。由此可见, FLRT3 可能参与颅颌面部的成骨分化过程^[11],并在一定情况下起到抑制 BMP 信号转导的作用, BMP 信号传导通过抑制 FLRT3 的表达,与 FGF 信号通路形成了新型串扰, FLRT/BMP 信号传导的阶段性表达可能是调节颅颌面发育的重要途径^[11]。

此外, FLRT3 还介导了颅颌面部血管内皮生长因子的信号转导,通过调节内皮细胞的存活、迁移及管腔的形成等功能,参与了颅颌面部血管的生成及构型^[3]。血管内皮生长因子是血管生成中内皮细胞发挥功能的关键介质, FLRT3 在未受刺激的人脐静脉内皮细胞中停止转录,经血管内皮生长因子刺激后,新的 RNA 和 mRNA 水平迅速上调,这提示 FLRT3 的表达调控主要发生在转录延伸阶段。 siRNA 阻断 FLRT3 可降低内皮细胞的存活率,在创伤愈合实验中可促进细胞迁移和伤口闭合。 FLRT3 在内皮细胞中发挥着独特的作用,是参与血管内皮生长因子信号转导和内皮细胞功能调控轴突引导相关因子中的新成员。但目前对于 FLRT3 与 FGF 和 BMP 信号通路在下颌生长发育中的关系及 Tbx2 在其中所扮演的角色尚不清楚,在颅颌面部血管中, FLRT3 又是通过何种机制参与血管生成的,今后还需进一步探究。

3 FLRT3 与疾病

3.1 神经系统性疾病

神经性疼痛是一种慢性疾病,通常在神经损伤后发生,会导致超敏反应或异常性疼痛,其特征是在脊髓背角处出现神经元兴奋性异常。 FLRT3 是神经突增生,轴突和细胞黏附的调节剂,在周围神经损伤后的背角中上调。脊髓性 FLRT3 参与并诱导了神经性疼痛,源自受损背根神经节中的 FLRT3,可增加背角的兴奋性并诱导机械异常性疼痛^[12]。成熟的外周神经系统(peripheral nervous system, PNS)具有在轴突损伤后使其存活并再生的能力, FLRT3 则促进了轴突再生。在成人神经系统中, FLRT3 丰富存在于海马体、基底神经节、CA3 区域及小脑颗粒层中^[13]。周围神经损伤及坐骨神经损伤后, FLRT3 的表达急剧上调,随后被转运到外周和中枢,聚集于突触前轴突末端^[14]。 FLRT3 还可以通过增强 FGF 信号,刺激施万细胞有丝分裂,从而在 PNS 中诱导轴突再生^[15]。由此可见,尽管 FLRT3 导致了神经性疼痛,但也有促进轴突再生从而修复神经损伤的作用。

注意力缺陷/多动障碍是一种常见的神经发育障碍,具有终生损害^[16]。该疾病的持续性与神经精神疾病的易感性有关,如抑郁、焦虑等。功能磁共振研究已多次证实注意力缺陷/多动障碍患者的纹状体表现为灰质体积和功能减少^[17]。 FLRT3 参与了注意力缺陷/多动障碍的病理生理过程。蛛毒素受体 3(latro-

philin 3, LPHN3) 是一种突触黏附 G 蛋白偶联受体, 可与内源性配体 FLRT3 相结合, 跨突触的 LPHN3-FLRT3 相互作用是谷氨酸能信号转导的核心, 因此也是调节突触强度和密度的关键^[18]。高活性纹状体中 LPHN3 和 FLRT3 表达水平的降低导致突触强度和密度降低, 从而引发了纹状体中兴奋性突触减少或异常, 最终导致了注意力缺陷/多动障碍症状的发生^[19]。FLRT3 表达水平的维持对注意力缺陷/多动障碍的预防及治疗至关重要。

3.2 癌症

FLRT3 作为一种跨膜蛋白和转录抑制因子, 在癌症病理学中具有重要意义。FLRT3 与已建立的结肠癌调控因子共同发生, 其表达水平的升高与较差的患者存活率相关^[20]。在黑色素瘤和其他许多癌症类型中, 肿瘤抑制基因 p14ARF 因缺失/突变而失活, 并通过促进 p53 介导的细胞周期停滞和凋亡, 以及 p53 非依赖性机制, 抑制癌细胞生长。FLRT3 是 p14ARF 的下游靶点, 受 p14ARF 调控。p14ARF 的突变通过调节 FLRT3 的表达来激活对黑色素瘤发展必不可少的 FGF 信号通路。当 p14ARF 功能丧失时, FLRT3 便调控黑色素瘤的发展^[21]。

此外, FLRT3 还与肿瘤的生长和侵袭有关, 影响着癌细胞转移、正常细胞死亡和伤口愈合^[22]。FLRT3 与 P4HA1 在侵袭性前列腺癌中特异性表达, P4HA1 的高表达加速了前列腺癌细胞的增殖和侵袭, FLRT3 则在 P4HA1 介导的前列腺癌细胞迁移和侵袭中起关键作用^[23], 促进了前列腺癌的发展。同时, FLRT3 也参与了一些液体肿瘤, 如急性髓系白血病的发展, 通过生物信号途径帮助癌细胞实现免疫逃逸^[24]。

肺鳞状细胞癌是肺癌的主要亚型。近期有学者发现 LUSC 中 10 个中枢基因表达水平显著上调, 于是构建了新的 7 个基因标记。其中, FLRT3 作为肺鳞状细胞癌独有的预后标记, 在肺鳞状细胞癌总体生存率中具有重要的预测价值^[25]。还有研究寻找了与头颈部鳞状细胞癌相关的基因, 发现 FLRT3 也在其中显著表达^[26]。由此可见, FLRT3 与多种癌症的发生发展都紧密相关, 未来还应探索它的作用机制, 延缓甚至抑制癌细胞的侵袭和扩散, 开发针对性药物阻断癌细胞的免疫逃逸, 寻求更好的临床治疗方法。

4 FLRT3 的信号调控分子机制

在个体生长发育过程中, AER 对肢体发育起关键作用, FLRT3 可在 BMP 和 WNT 信号调控下, 调节 AER 与下层间充质细胞间的黏附以确定嵴的背腹位置, 促进 AER 的形成和维持^[27]。FGF 活性和细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)途径的激活对 AER 来说至关重要。在 AER 形成前, 通过 FGF10→FGFR2b→Wnt/β-catenin→FGF8 信号级联在肢芽形成区域的外胚层细胞中诱导了 FGF8 的表达。来自间充质

的 FGF10 通过 Wnt3a 向 AER 发出信号, 从而激活了 FGF8。其中 Wnt3a 诱导了 AER 中 FLRT3 的表达, BMP 则特异性抑制了 AER 中 FLRT3 的表达。最终, FGF 与 FLRT3 一起激活 ERK 途径, 维持了 AER 的完整性^[28]。

已往的研究表明, FLRT3 在原肠胚阶段引导细胞运动并调节 FGF 信号^[29]。FLRT3 作为 FGF-MAPK 信号的正向调节剂, 与 FGF 受体 FGFR 相互作用调节 FGF 并指导细胞运动^[30]。FLRT3 与 FGF8 的表达位点相吻合, 通过 Ras-MAPK 途径增强 FGF8 信号的同时也受 FGF8 信号的正向调控^[31]。在胚胎发育期, 细胞间黏附有利于协调组织运动及细胞排列。其中, Activin/Nodal 介导了形态发生的信号通路, 即 Activin/Nodal→FLRT3/Rnd1→C-cadherin, FLRT3 可通过 Rnd1 抑制 C-cadherin 介导的细胞间黏附。在小鼠早期发育中敲除 FLRT3 会导致各种形态缺失, 因为 FLRT3 或 Rnd1 的缺失影响了胚胎的收缩和延伸运动^[32]。FLRT3 的 LRR 区域促进同型细胞分选/黏附, 细胞质内尾通过 Rnd1 使细胞去黏附, 这种双重功能在形态发生中十分关键^[33], 使得 FLRT3 既可以减小原肠胚细胞间黏附性使其移动, 又可以将同型细胞群聚集在一起防止组织崩解。Netrin 受体 Unc5B 则与 FLRT3 在结构和功能上相互作用, 调节其整体粘合性能。最近, LI 等^[34]还发现了 1 种 PAPC-FLRT3-cadherin 复合物, 近轴原钙黏蛋白将 FLRT3 的活性维持在最佳水平, 使 FLRT3 可以生理性调节 C-cadherin 的黏附作用。

在神经系统中, FLRT3 作为轴突导引信号的相关调制器正确引导了轴突的发育。FLRT3 的胞外域从神经元脱落, 充当迁移神经元(表达 Unc5B)的突触排斥性指导分子, 在胚胎发育过程中发挥轴突引导的功能^[35]。在下丘脑神经元发育过程中, FLRT3 作为 Robo1 的共受体, 可以调节 Netrin-1/Slit1 信号, 在喙端丘脑皮层轴突中影响 Netrin-1 的吸引力。FLRT3 修改了 Slit1 信号下游 Robo1 的功能, 激活了蛋白激酶 A, 从而上调了生长锥表面的结肠癌缺失蛋白(DCC), 使喙端丘脑皮层轴突被 Netrin-1 所吸引^[36]。LPHN3 是具有多个跨突触配体的细胞黏附分子, 介导由黑寡妇蜘蛛毒素拉特罗毒素引起大规模突触胞吐作用, 并且通过与多种异亲配体结合跨神经元相互作用^[37]。LPHN3 与 FLRT3 作为跨突触配体-受体对, 它们之间的相互作用是突触发育和功能所必需的, 尤其是对兴奋性突触而言^[38]。FLRT3 还可同时结合 LPHN3 及 Unc5D, 形成三聚体复合物, LPHN3/FLRT3 和 FLRT3/Unc5D 之间的相互作用有助于突触形成和突触传递^[39]。在海马体中, FLRT3 和 teneurin-2 两个黏附分子同时与 LPHN3 结合, 并跨突触相互作用来诱导特异性突触的形成^[40-41]。

在癌症的发展中,P4HA1 可加速侵袭性前列腺癌细胞的迁移和侵袭。FLRT3 可被 P4HA1 负向调控,抑制 P4HA1 会使 FLRT3 在肿瘤中被激活。相反,P4HA1 过表达后会削弱肿瘤抑制因子 FLRT3 的表达,从而触发癌细胞的侵袭和转移。与此同时,FLRT3 还通过 FLRT3/LPHN/TIM-3/Galectin-9 途径参与调控癌细胞的生长,使癌细胞运行各种有效的分子和信号机制逃避宿主的免疫监视。神经元受体 LPHN1 及其配体 FLRT3 触发的 TIM-3-Galectin-9 途径被众多人类癌细胞所操控,在很多癌细胞中都发挥作用,尤其是乳腺癌细胞系和原发肿瘤。来自多种不同癌症的人类细胞系都可检测到 TIM-3 和 Galectin-9,并且表达至少一种 LPHN 亚型和 FLRT3。一些液体肿瘤(急性髓系白血病)和一些实体肿瘤(结直肠癌)都运行 TIM-3-Galectin-9 分泌途径,急性髓系白血病癌细胞分泌 Galectin-9 后使细胞毒性淋巴细胞失效,从而发生免疫逃逸。乳腺肿瘤细胞中的 FLRT3/LPHN/TIM-3/Galectin-9 途径则是将 Galectin-9 转移到细胞表面^[24]。

5 小结与展望

FLRT3 在口腔颌颌面生长发育、神经系统发育等方面具有广泛的功能,参与了诸多重要脏器的形成,并且还和神经性疼痛、注意力缺陷/多动障碍及多种癌症的发展紧密相关。然而,关于 FLRT3 的研究仍存在许多尚待发现和急需解决的问题。越来越多的研究表明,FLRT3 在颌颌面成骨形成过程中具有显著的时空表达特异性,但有关 FLRT3 的分子机制仍未阐明。因此,深入探索 FLRT3 在颌颌面生长发育及在相关疾病中的功能机制具有重要意义,可为相关临床疾病的预防及治疗提供新的方向。

参考文献

- [1] LACY S E, BONNEMANN C G, BUZNEY E A, et al. Identification of FLRT1, FLRT2, and FLRT3; a novel family of transmembrane leucine-rich repeat proteins[J]. *Genomics*, 1999, 62(3): 417-426.
- [2] SMITH T G, TICKLE C. The expression of Flrt3 during chick limb development[J]. *Int J Dev Biol*, 2006, 50(8): 701-704.
- [3] JAUHIAINEN S, LAAKKONEN J P, KETOLA K, et al. Axon guidance-related factor FLRT3 regulates VEGF-signaling and endothelial cell function[J]. *Front Physiol*, 2019, 10(1): 224-239.
- [4] LUTHERS C R, DUNN T M, SNOW A L. ORMDL3 and asthma: linking sphingolipid regulation to altered T cell function[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 597945.
- [5] YANG L, HANSEN FALKESGAARD M, THULSTRUP P W, et al. Expression, refolding and spectroscopic characterization of fibronectin type III (Fn III)-homology domains derived from human fibronectin leucine rich transmembrane protein (FLRT)-1, -2, and -3[J]. *PeerJ*, 2017, 5(1): 355-371.
- [6] XIANG L, YU H, ZHANG X, et al. The versatile hippo pathway in oral-maxillofacial development and bone remodeling [J]. *Dev Biol*, 2018, 440(2): 53-63.
- [7] 黄兴, 刘鑫, 徐智云, 等. 成骨细胞特异性转录因子 osterix 在斑马鱼颌颌面发育早期时空表达特征的初步研究[J]. *中华口腔医学杂志*, 2016, 51(2): 104-108.
- [8] ZHANG M, ZHANG X, LUO J, et al. Investigate the odontogenic differentiation and dentin-pulp tissue regeneration potential of neural crest cells[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 475.
- [9] GONG S G, MAI S, CHUNG K, et al. Flrt2 and Flrt3 have overlapping and non-overlapping expression during craniofacial development[J]. *Gene Expr Patterns*, 2009, 9(7): 497-502.
- [10] CHO G S, PARK D S, CHOI S C, et al. Tbx2 regulates anterior neural specification by repressing FGF signaling pathway[J]. *Dev Biol*, 2017, 421(2): 183-193.
- [11] LI W, ZHAO S, HE W, et al. Static magnetic fields accelerate osteogenesis by regulating FLRT/BMP pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527(1): 83-89.
- [12] YAMADA M, FUJITA Y, HAYANO Y, et al. Increased expression of fibronectin leucine-rich transmembrane protein 3 in the dorsal root ganglion induces neuropathic pain in rats[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(38): 7615-7627.
- [13] PEREGRINA C, DEL TORO D. FLRTing neurons in cortical migration during cerebral cortex development[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8(1): 506-522.
- [14] IMAGAMA S, OGINO R, UENO S, et al. Systemic treatment with a novel basic fibroblast growth factor mimic small-molecule compound boosts functional recovery after spinal cord injury[J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): 236-251.
- [15] ROBINSON M, PARSONS PEREZ M C, TEBAR L, et al. FLRT3 is expressed in sensory neurons after peripheral nerve injury and regulates neurite outgrowth[J]. *Mol Cell Neurosci*,

- 2004,27(2):202-214.
- [16] MELEGARI M G, GIALLONARDO M, SACCO R, et al. Identifying the impact of the confinement of Covid-19 on emotional-mood and behavioural dimensions in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [J]. *Psychiatry Res*, 2020, 296: 113692.
 - [17] WYMBBS B T, CANU W H, SACCHETTI G M, et al. Adult ADHD and romantic relationships: What we know and what we can do to help [J]. *J Marital Fam Ther*, 2021, 47(3): 664-681.
 - [18] REGAN S L, HUGFARD J R, PITZER E M, et al. Knockout of latrophilin-3 in Sprague-Dawley rats causes hyperactivity, hyper-reactivity, under-response to amphetamine, and disrupted dopamine markers [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 130(1): 104-115.
 - [19] SOROKINA A M, SAUL M, GONCALVES T M, et al. Striatal transcriptome of a mouse model of ADHD reveals a pattern of synaptic remodeling [J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): 201-221.
 - [20] PENROSE H M, HELLER S, CABLE C, et al. In colonic ρ (rho0) cells reduced mitochondrial function mediates transcriptomic alterations associated with cancer [J]. *Oncoscience*, 2017, 4(11): 189-198.
 - [21] SARGEN M R, CLOUTIER J M, SARIN K Y, et al. Biomarker discovery analysis: Alterations in p14, p16, p53, and BAP1 expression in nevi, cutaneous melanoma, and metastatic melanoma [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2019, 32(3): 474-478.
 - [22] HU W M, ZHANG J, SUN S X, et al. Identification of P4HA1 as a prognostic biomarker for high-grade gliomas [J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(11): 1365-1369.
 - [23] CHAKRAVARTHI B V, PATHI S S, GOSWAMI M T, et al. The miR-124-prolyl hydroxylase P4HA1-MMP1 axis plays a critical role in prostate cancer progression [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(16): 6654-6669.
 - [24] YASINSKA I M, SAKHNEVYCH S S, PAVLOVA L, et al. The tim-3-galectin-9 pathway and its regulatory mechanisms in human breast cancer [J]. *Front Immunol*, 2019, 10(1): 159-172.
 - [25] MA X, REN H, PENG R, et al. Identification of key genes associated with progression and prognosis for lung squamous cell carcinoma [J]. *Peer J*, 2020, 8: e9086.
 - [26] TRIPATHI N, KESHARI S, SHAHI P, et al. Human papillomavirus elevated genetic biomarker signature by statistical algorithm [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12): 9922-9932.
 - [27] LIN G H, ZHANG L. Apical ectodermal ridge regulates three principal axes of the developing limb [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2020, 21(10): 757-766.
 - [28] TOMAS A R, CERTAL A C, RODRIGUEZ-LEON J. FLRT3 as a key player on chick limb development [J]. *Dev Biol*, 2011, 355(2): 324-333.
 - [29] OSSIPOVA O, ITOH K, RADU A, et al. Pinhead signaling regulates mesoderm heterogeneity via the FGF receptor-dependent pathway [J]. *Development*, 2020, 147(17): 188-244.
 - [30] BOTTCHE R T, POLLET N, DELIUS H, et al. The transmembrane protein XFLRT3 forms a complex with FGF receptors and promotes FGF signalling [J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(1): 38-44.
 - [31] CARUSO S, CALATAYUD A L, PILET J, et al. Analysis of liver cancer cell lines identifies agents with likely efficacy against hepatocellular carcinoma and markers of response [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(3): 760-776.
 - [32] DEL TORO D, RUFF T, CEDERFJALL E, et al. Regulation of cerebral cortex folding by controlling neuronal migration via FLRT adhesion molecules [J]. *Cell*, 2017, 169(4): 621-635.
 - [33] SHIRAKAWA J, TAKEGAHARA N, KIM H, et al. Flrt2 is involved in fine-tuning of osteoclast multinucleation [J]. *BMB Rep*, 2019, 52(8): 514-519.
 - [34] LI J, XIE Y, CORNELIUS S, et al. Alternative splicing controls teneurin-latrophilin interaction and synapse specificity by a shape-shifting mechanism [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 214-231.
 - [35] TAI-NAGARA I, YOSHIKAWA Y, NUMATA N, et al. Placental labyrinth formation in mice requires endothelial FLRT2/UNC5B signaling [J]. *Development*, 2017, 144(13): 2392-2401.
 - [36] LEYVA-DIAZ E, DEL TORO D, MENAL M J, et al. FLRT3 is a robo1-interacting protein that determines netrin-1 attraction in developing axons [J]. *Curr Biol*, 2014, 24(5): 494-508.

- lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6):713-723.
- [14] 邓江红,李彩凤. 提高对儿童系统性红斑狼疮的认识[J]. *协和医学杂志*, 2020, 11(3):276-282.
- [15] ONI L, THORBINSON C, BERESFORD M W. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: how to diagnose and manage[J]. *Paediat Child Health*, 2015, 25(12):555-560.
- [16] TIAN S Y, SILVERMAN E D, PULLENAYEGUM E, et al. Comparative effectiveness of mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile-onset proliferative lupus nephritis[J]. *Arthritis Care Res(Hoboken)*, 2017, 69:1887-1894.
- [17] TUNNICLIFFE D J, PALMER S C, HENDERSON L, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6:922-930.
- [18] GEROSA M, MERONI P L, ERKAN D. Recognition and management of antiphospholipid syndrome[J]. *Curr opin Rheumatol*, 2016, 28(1):51-59.
- [19] 杨诗婕,宋红梅. 羟氯喹在儿童系统性红斑狼疮中的应用[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(6):490-493.
- [20] AGGARWAL A, PHATAK S, SRIVASTAVA P, et al. Outcomes in juvenile onset lupus: single center cohort from a developing country[J]. *Lupus*, 2018, 27(11):1867-1875.
- [21] SHAKEEL S, ALI S R, KARIM F, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: a cohort study [J]. *J Coll Physicians Surg pak*, 2018, 28(5):365-369.
- [22] ALEXANDER T, ARNOLD R, HIEPE F. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus [J]. *Z Rheumatol*, 2016, 75(8):770-779.
- [23] DODDS M, HOBDAI P, SCHULTZ B, et al. Successful treatment of severe subacute cutaneous lupus erythematosus with rituximab in an adolescent [J]. *Pediatr Dermatol*, 2018, 35(3):189-190.
- [24] BRUNNER H I, MARTINI A, LOVELL D J, et al. Clinical trials in children and adolescents with systemic lupus erythematosus: methodological aspects, regulatory landscape and future opportunities[J]. 2019, 78(2):162-170.
- [25] PETERKNECHT E, KEASEY M P, BERESFORD M W. The effectiveness and safety of biological therapeutics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus(JSLE): a systematic review[J]. *Lupus*, 2018, 27:2135-2145.
- [26] SCHWARTZ J, WINTERS J L, PADMANABHAN A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice evidence based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the search special issue[J]. *J Clin Apher*, 2016, 31(3):149-162.
- [27] 曾月, 赵成广, 吴玉斌. 血液净化治疗儿童重症系统性红斑狼疮多中心流行病学调查[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(7):521-527.
- [28] 邓江红,李彩凤. 儿童系统性红斑狼疮治疗进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(1):67-71.
- (收稿日期:2021-02-18 修回日期:2021-05-28)
- (上接第 3384 页)
- [37] RANAIVOSON F M, LIU Q, MARTINI F, et al. Structural and mechanistic insights into the latrophilin3-FLRT3 complex that mediates glutamatergic synapse development[J]. *Structure*, 2015, 23(9):1665-1677.
- [38] ARAC D, LI J. Teneurins and latrophilins: two giants meet at the synapse [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2019, 54(1):141-151.
- [39] LU Y C, NAZARKO O V, SANDO R, et al. Structural Basis of Latrophilin-FLRT-UNC5 interaction in cell adhesion[J]. *Structure*, 2015, 23(9):1678-1691.
- [40] SANDO R, JIANG X, SUDHOF T C. Latrophilin GPCRs direct synapse specificity by coincident binding of FLRTs and teneurins[J]. *Science*, 2019, 363:642-655.
- [41] DEL TORO D, CARRASQUERO-ORDAZ M A, CHU A, et al. Structural basis of teneurin-latrophilin interaction in repulsive guidance of migrating neurons[J]. *Cell*, 2020, 180(2):323-339.
- (收稿日期:2021-02-16 修回日期:2021-05-09)