·综　述·

转导蛋白 β 样 1 X 连接受体 1 在实体瘤中的研究进展

左倩倩[1]，　廖子君[2]，　张彦兵[2]，　马婕群[2]

1. 西安医学院，陕西 西安 710068；

2. 西安交通大学医学院附属陕西省肿瘤医院内一科，陕西 西安 710061

摘要： 转导蛋白(β)样 1X 连接受体 1(TBL1XR1/TBLR1)是核受体辅阻遏物(NCoR)和视黄酸和甲状腺激素受体的沉默介体(SMRT)阻遏复合物的整体亚基。它是一种进化上保守的蛋白质，在所有物种中具有高度相似性。已有研究表明，其在多种肿瘤中过表达，且参与多种肿瘤相关信号通路的激活和上皮-间质转化(EMT)，并与肿瘤的侵袭、迁移、预后和化疗耐药等密切相关。本文就 TBL1XR1 的特点及其与肿瘤的关系展开阐述。

关键词： 转导蛋白（β）样 1X 连接受体 1；肿瘤；血管内皮生长因子；Wnt/b-catenin 信号通路；NF-κB 信号通路；上皮-间质转化

中图分类号： R73　**文献标识码：** A　**文章编号：** 1674－8182(2021)01－0110－05

转导蛋白(β)样 1X 连接受体 1(TBL1XR1/TBLR1)是一种进化上保守的蛋白质，其结构和功能具有从酵母到人类的高度相似性[1]。研究显示，TBL1XR1 参与多种生物学行为，包括维持造血干细胞正常造血，参与智力障碍和肿瘤的发生等[2-4]。TBL1XR1 既可参与未配体的核受体(NR)和其他受调节的转录因子(TF)介导的转录抑制，又可通过招募泛素缀合/19S 蛋白酶体复合物(其介导共激活剂的辅助受体交换)而作为转录激活剂，因此在转录激活中起着开关的作用，是激活多种细胞内信号传导途径所必需的[5]。值得注意的是，TBL1XR1 在肿瘤 Wnt-β-catenin 和 NF-κB 等信号通路的激活中发挥着重要作用，而且与多种肿瘤的发生发展和不良预后息息相关[6]。因此，对 TBL1XR1 进行更加深入的了解具有十分重要的意义，可能为未来多种肿瘤的诊断和治疗等提供参考。

1　TBL1XR1 的生物学特点

TBL1XR1 基因(转导蛋白 β 样 1X 相关蛋白 1-NM_024665-OMIM608628)也被称作 hTBL1XR1 或 hTBLR1，位于染色体 3q26.32 上，由 18 个外显子组成[2]。TBL1XR1 首先在人 $CD34^+$ $CD38^-$ 细胞中被发现，由 514 个氨基酸组成，分子量约为 55 500，主要定位在细胞核中[7]。TBL1XR1 蛋白在氨基末端含有一个 LisH 结构域(Lis1 同源结构域)和一个 F-box-like 结构域，在羧基末端有 7 个 WD40 重复序列。其中，LisH 结构域是寡聚化、转录抑制及与低乙酰化 H2B 和 H4 结合所必需的[8]；F-box-like 结构域对于 NRs 和 TFs 调控的转录单元招募泛素/19S 蛋白酶体复合物来降解 SMRT/NCoR 共抑制剂是必需的，同时，泛素在介导其他蛋白降解中也很重要[9]；WD40 结构域对于自我或异二聚体蛋白质－蛋白质相互作用很重要，尤其 TBL1XR1 中的第一个 WD 重复对于其与 NCoR 的 RD4 结构域结合是至关重要的[10]。此外，TBL1XR1 除通过各种信号通路影响肿瘤的生物学行为以外，还与某些 miRNA 的调控相关[11]。

2　TBL1XR1 和实体瘤的相关性

2.1　消化系统

2.1.1　胃癌　Liu 等[12]通过对 334 个原发性胃癌组织进行免疫组织化学染色，发现 204 个(60.1%)显示出 TBL1XR1 蛋白的高表达，认为 TBL1XR1 过表达与淋巴结转移及晚期 TNM 分期显著相关，且总体生存率较差；同时多变量 Cox 回归分析表明，TBL1XR1 的高表达是胃癌患者存活率差的独立危险因素，可能是胃癌的潜在预测指标和治疗靶点。

Zhou 等[13]发现，TBL1XR1 在人类胃癌组织中异常高表达，并且 TBL1XR1 水平与局部肿瘤侵袭、淋巴结转移、TNM 分期及不良预后高度相关。通过 shRNA 敲低 TBL1XR1 可抑制体外胃癌细胞增殖、迁移、侵袭、上皮－间质转化(EMT)以及体内肿瘤发生和腹膜转移，而 TBL1XR1 的过表达产生相反的效果。这些作用是通过激活 ERK1/2 信号通路介导，并且用特异性 ERK1/2 抑制剂(U0126)抑制该通路可显著抑制 TBL1XR1 诱导的肿瘤促进作用。此外，TBL1XR1 介导的 ERK1/2 激活依赖于 β-catenin/MMP7/EGFR 信号传导途径。

TBL1XR1 与多种肿瘤相关 miRNA 也有密切关系，Wang 等[14]研究进一步发现，miR-130a-3p 在胃癌中低表达，且其总生存时间显著短于高 miR-130a-3p 表达的患者，且过表达 miR-130a-3p 后的胃癌细胞迁移、侵袭明显受抑；改良的鸡胚绒毛

DOI：10.13429/j.cnki.cjcr.2021.01.025

基金项目： 陕西省社会发展领域一般项目基金（2019SF-217）

通信作者： 廖子君，E-mail：liaozijun66@sina.com

尿囊膜(CAM)测定显示,miR-130a-3p 的异位过表达抑制体内胃癌的发生和转移;双荧光素酶报告基因测定结果表明,miR-130a-3p 通过与 TBL1XR1 mRNA 的 3′-UTR 区结合而直接抑制胃癌细胞中 TBL1XR1 的表达;另外,TBL1XR1 的恢复可逆转 miR-130a-3p 介导的肿瘤抑制作用,且 miR-130a-3p 通过靶向 TBL1XR1 可显著降低间充质标记物 N-cadherin、MMP2 及 Twist 的表达,增加上皮细胞标记物 E-cadherin 的表达,从而抑制 EMT。同时,TBL1XR1 也是 miR-199 的靶基因,miR-199 可通过对 TBL1XR1 的调节影响胃癌细胞的增殖和迁移[15]。

2.1.2　食管癌　已有研究证实,血管内皮生长因子(VEGF)-C 的过表达可使淋巴管生成增加,增强淋巴转移,与多种人类恶性肿瘤有关[16-17]。在食管鳞状细胞癌(ESCC)中,TBL1XR1 的过表达除与临床分期、淋巴结转移和较短的总生存期显著相关,是 ESCC 预后的独立预后因素外,体内和体外实验也证实 TBL1XR1 的过表达可通过与 VEGF-C 启动子区域内的区域 6 和区域 11 结合,靶向 VEGF-C 启动子促进 VEGF-C 表达,诱导 AKT 和 ERK 活化,进而诱导人淋巴管内皮细胞中管的形成和迁移侵袭能力显著增强,这表明 VEGF-C 是体内 TBL1XR1 诱导 ESCC 淋巴管生成和淋巴转移的关键介质,ESCC中 TBL1XR1 的过表达可导致 ESCC 患者的预后不良[5]。有趣的是,来自基因表达汇编(GEO)的数据集分析显示,除 ESCC 外,在胃癌、结直肠癌和乳腺癌中 TBL1XR1 水平与 VEGF-C 表达显著相关,并且沉默 TBL1XR1 可导致 VEGF-C 表达降低。这些发现均提示 TBL1XR1 通过激活 VEGF-C 来促进淋巴管生成和淋巴结转移,可能是多种恶性肿瘤类型转移的常见机制[12]。

2.1.3　结直肠癌　有学者在 TBL1XR1 与结直肠癌复发的相关性研究中发现,高 TBL1XR1 表达预示Ⅰ~Ⅲ期结直肠癌患者的无病生存率低,TNM 分期越晚的患者 TBL1XR1 表达则越高,且结直肠癌组织中 TBL1XR1 的表达水平可作为初次手术切除后癌症复发的独立预后因素。Kaplan-Meier 生存分析显示,TBL1XR1 的高表达可显著增加非化疗治疗患者的复发风险。进一步分析发现,与仅过表达 TBL1XR1 的细胞相比,在与 TBL1XR1 和 TCF-4-dn(无活性的 β-连环蛋白突变体,可竞争性抑制 β-catenin 活性)共转染的细胞中,Vimentin、Snail、Slug、Twist1 和 N-cadherin 表达下调,且细胞增殖和侵袭能力显著减低。结合荧光素酶测定结果,证明了 TBL1XR1 的过表达可通过上调 β-catenin 的转录活性来促进结直肠癌的上皮-间充质转化(EMT)、增殖和侵袭[18]。

由于分离肿瘤细胞(ITC)/淋巴结微转移(LNMM)在评估早期结直肠癌患者的临床结果和指导辅助化疗方面具有重要意义,因此寻找 ITC/LNMM 的生物标志物意义重大。有学者对 TNM 分期Ⅰ/Ⅱ期结直肠癌患者研究发现,高 TBL1XR1 表达和阳性 ITC/LNMM 均与较差的无病生存期相关,且 ITC/LNMM 阳性患者 TBL1XR1 的免疫组织化学评分(IHCS)显著高于 ITC/LNMM 阴性患者(14.7 ± 9.8 *vs.* 20.7 ± 9.3,P = 0.002),表明 TBL1XR1 的表达水平可能有助于预测 ITC/LNMM 的状态。同时,TBL1XR1 可调节 VEGF-C 和 EMT 蛋白的表达,从而介导淋巴结转移过程。因此,TBL1XR1 的过表达可作为预测 TNM 分期Ⅰ/Ⅱ期结直肠癌患者 ITC 和 LNMM 的新型生物标志物[19]。

有文献对 38 例结直肠癌异时肝转移(结直肠癌根治术 6 个月后发生的肝转移)患者进行 Kaplan-Meier 生存分析显示,高水平 TBL1XR1 表达与肝转移的高风险相关,因此 TBL1XR1 的高表达有望作为早期结直肠癌患者肝转移的生物标志物,为个体化治疗的发展和临床结果的评估提供重要的信息[20]。

2.1.4　肝癌　Kuang 等[21]研究显示,肝细胞癌患者的高 TBLR1 表达水平与血清甲胎蛋白、巴塞罗那肝癌临床分期(BCLC)、肿瘤大小、肿瘤栓塞、组织学分级密切相关(P < 0.01),且无病生存率和总体存活率显著缩短。进一步研究发现,上调 TBLR1 的表达可诱导肝细胞癌细胞的 EMT,使用 Wnt/b-catenin 信号传导的抑制剂 ICG-001 处理,阻断 Wnt/b-catenin 途径的活化后,能够显著降低 E-cadherin 水平,增加波形蛋白和 Snail 水平,表明 TBLR1 的过表达可通过 Wnt/b-catenin 信号传导的激活,在肝细胞癌中诱导 EMT。

近年来,聚合物胶束已成为用于抗癌药物递送和诊断成像应用的新型纳米平台,通过向纳米药物表面添加特定配体如叶酸等,使它们能够识别癌细胞膜上的分子特征,从而实现主动靶向[22]。已有研究表明,叶酸受体在肝细胞癌中过表达,且叶酸对肝细胞癌的结合效率很高,可作为肝细胞癌成像诊断和化疗的靶向配体[23]。Guo 等[24]研究与 Kuang 等[21]报道的肝细胞癌中 TBLR1 的表达和临床病理特征相关性研究基本一致,此外其还开发了 MRI 可见和叶酸靶向的多功能聚合物纳米载体 Fa-PEG-g-PEI-SPION,以将 TBLR1 质粒(pDNA-TBLR1)和 TBLR1 特异性 siRNA 质粒(psiRNA-TBLR1)递送到肝细胞癌细胞中,从而分别上调和下调 TBLR1 基因。体内外研究显示,TBLR1 的过表达可通过 Wnt/β-catenin 通路的激活促进 Cyclin D1、VEGF 和 survivin 的表达,从而增强肝细胞癌细胞的增殖和血管生成能力,抑制细胞凋亡[24]。

2.2　呼吸系统

2.2.1　肺癌　2007 年,Liu 和 An 等[25-26]首先鉴定了 TBL1XR1 为肺鳞状细胞癌的差异表达基因,其通过对肺肿瘤组织和正常支气管上皮组织进行 Western 印迹分析和实时定量 PCR 分析发现,75%(21/28)的肺鳞状细胞癌病例 TBL1XR1 mRNA 的表达上调,53.3%(8/15)的肺鳞状细胞癌组织 TBL1XR1 蛋白过表达,且先前已有研究表明 TBL1XR1 在被认为是“癌前期”的永生化支气管上皮细胞系(M-BE)中过表达,这说明 TBL1XR1 表达的失调可能参与肺癌的发生发展。与上述 TBL1XR1 的表达相反,Huang 等[11]学者的研究结果表明肺鳞状细胞癌的 miR-205 显著高表达,同时预测的 11 个 miR-205 靶基因中包括 TBL1XR1,且与相邻正常组织相比,11 个靶基因的表达均呈现显著差异性,而 TBL1XR1 在肺鳞状细胞癌中下调,其表达与 miR-205 的表达呈显著负相关。关于 TBL1XR1 在肺癌中的表达和生物学功能有待进一步的研究。

2.2.2　鼻咽癌　Chen 等[27]发现鼻咽癌细胞系和临床样品中

TBL1XR1 的表达上调，并且 TBL1XR1 的表达与临床分期、T 分期、N 分期和患者生存期等临床病理因素有关。单因素和多因素分析显示，TBL1XR1 是患者生存的独立预后因素，且与鼻咽癌患者总体生存率差相关。上调 TBL1XR1 通过激活 NF-κB 通路诱导鼻咽癌细胞对顺铂的耐药性，可能是一个有价值的预后因素，也是一个定制合适治疗方案的新型生物标志物。

2.3　泌尿生殖系统

2.3.1　乳腺癌和卵巢癌　有研究显示，TBLR1 在乳腺癌细胞和组织中显著上调，TBLR1 的表达水平与临床分期、肿瘤分期、淋巴结分期、转移分期、组织学分级以及 c-erbB2 和 Ki-67 的表达显著相关。TBLR1 表达较高的患者总生存时间较短，而 TBLR1 表达较低患者的生存时间较长。多因素分析提示，TBLR1 的表达可能是乳腺癌患者生存的独立预后指标。TBLR1 过表达促进乳腺癌细胞体外和体内增殖和致瘤性，而 TBLR1 沉默后则相反。TBLR1 通过 cyclin D1 反式激活和 β-catenin 信号通路的激活，在乳腺癌细胞的发生发展中发挥重要作用，TBLR1 可能是治疗人乳腺癌的新型预后指标和潜在的治疗靶点[28]。Kadota 等[29] 采用 DNA 微阵列分析发现，TBL1XR1 为乳腺癌的新型致癌基因，进一步分析发现，MCF10CA1h 细胞中 TBL1XR1 的消耗导致细胞迁移和侵袭减少以及小鼠异种移植物中肿瘤发生抑制，为 TBL1XR1 敲低实验的体外和体内研究提供了强有力证据，支持 TBL1XR1 是一种新型乳腺癌致癌基因。

Wu 等[30] 发现尽管 TBLR1 存在于正常和肿瘤性乳腺和卵巢细胞的细胞核和细胞质中，但与良性细胞相比，它在恶性乳腺和卵巢细胞的细胞核中表达水平显著更高。实验结果表明，核 TBLR1 过表达会增加乳腺癌和卵巢癌细胞的迁移和侵袭。TBLR1 作为 ER 辅阻遏物起作用，在乳腺和卵巢细胞系中抑制 ER 介导的转录激活，但它对这些细胞中雄激素受体（AR）介导的转录激活并无影响。此外，乳腺癌和卵巢癌细胞中核 TBLR1 的异位表达刺激细胞增殖。核 TBLR1 以 ER 非依赖性和 ER 依赖性机制促进细胞增殖，其通过无激素培养基和雌激素培养基中促进细胞增殖以及 siRNA 对 ER 敲低的抑制增殖实验所证明（核 TBLR1 促进无激素培养基中细胞生长的增加，在存在雌激素的情况下还加速细胞生长，且该过程在 ER 阳性细胞系中使用 siRNA 敲低 ER 时是可逆的，表明 TBLR1 所发挥的作用至少部分为 ER 依赖性的）。有趣的是，核 TBLR1 在前列腺中起到 AR 辅激活因子的作用，抑制前列腺癌细胞的生长，同时又在乳腺和卵巢细胞中作为 ER 辅阻遏物起作用，促进癌细胞增殖。因此，核 TBLR1 的致癌或抑癌功能依赖于受影响的细胞类型和激素受体[31]。

在浆液性上皮性卵巢癌中，通过单变量和多变量分析评估 TBL1XR1 的预后意义发现，TBL1XR1 的过表达与预后不良相关。此外，TBL1XR1 与浆液性上皮性卵巢癌的淋巴结转移呈正相关，且在人浆液性上皮性卵巢癌细胞系中进一步得到证实。因已知 VEGF-C 是淋巴结转移的关键介质，研究者测量了浆液性上皮性卵巢癌组织中 VEGF-C mRNA 的表达水平，结果显示 TBL1XR1 和 VEGF-C mRNA 水平呈正相关。同时发现 TBL1XR1 的沉默可抑制浆液性上皮性卵巢癌细胞的增殖和侵袭并降低 VEGF-C 表达，表明 TBL1XR1 可作为浆液性上皮性卵巢癌中 VEGF-C 的上游调节剂而发挥作用。总之，TBL1XR1 的过表达可能是浆液性上皮性卵巢癌的不利预后因素[32]。

2.3.2　宫颈癌　Wang 等[33] 学者发现，与正常宫颈细胞相比，TBLR1 的 mRNA 和蛋白水平在宫颈癌细胞系和组织中的表达均显著上调，TBLR1 作为独立的预后因素与临床分期、生存时间和复发率显著相关。此外，Hela 和 Siha 细胞系中 TBLR1 的过表达促进体外和体内的侵袭，以及间充质因子 vimentin 和 fibronectin 的增加以及上皮标记物 β-acatenin 的减少。相反，RNAi 介导的 TBLR1 敲低在体外和体内抑制 EMT，这可能通过 NF-kB 和 Wnt/b-Catenin 信号通路介导，并涉及 Snail 和 Twist 的调节。

2.3.3　前列腺癌　Heselmeyer-Haddad 通过单细胞遗传分析揭示，PTEN 丢失是前列腺癌进展者中最常见的畸变（57%），其次为 TBL1XR1 增加（29%）。由 PTEN、MYC 和 TBL1XR1 组成的探针组检测到 7 个前列腺癌进展期中的 6 个（86% 灵敏度），并且这 3 种基因组标记中没有一种对非进展者是阳性的，这相当于 100% 的测试特异度。因此，这 3 种标志物的组合表现出具有高度特异度和灵敏度的预测前列腺癌进展的潜力[34]。

与良性前列腺细胞相比，前列腺癌细胞中 TBLR1 的核表达显著降低。之前已证明在雄激素依赖性前列腺癌细胞中核 TBLR1 的过表达可通过细胞周期停滞来抑制雄激素依赖性生长，但这种过表达对细胞凋亡并无影响[31]。但雄激素非依赖性前列腺癌的 TBLR1 表达高于雄激素依赖性前列腺癌，且其表达水平的增加是由于细胞质 TBLR1 增加所致。通过构建细胞质过表达 TBLR1 的细胞系发现 TBLR1 可抑制细胞凋亡，进一步研究发现分子量约 50 000 的特异性 TBLR1 同种型（cvTBLR1）仅在细胞质中表达，且 AI 细胞中 cvTBLR1 的表达水平远高于雄激素依赖性前列腺癌细胞，cvTBLR1 可能是全长 TBLR1 蛋白水解分裂产物或潜在的替代翻译产物。同时，cvTBLR1 的过表达使癌细胞迁移和侵袭能力明显增强。因此，细胞质中 cvTBLR1 的过表达可能在未来去势抵抗性前列腺癌的治疗中发挥关键作用[35]。

由于慢性炎症是前列腺癌发生的重要危险因素，因此阻断炎症信号传导可能是治疗恶性前列腺癌的重要策略[36]。Park 等[37] 研究发现，与雄激素依赖性前列腺癌细胞相比，雄激素非依赖性前列腺癌细胞中炎性细胞因子的产生显著升高，且细胞因子的增加与雄激素非依赖性前列腺癌细胞中的 TBL1 和 TBLR1 的小泛素样修饰蛋白（SUMO）化水平正相关。进一步研究显示，炎症刺激可促进 TBL1 和 TBLR1 SUMO 化，并且可通过形成 TBL1 SUMO-TBLR1 SUMO-NF-κB 复合物诱导炎性细胞因子的转录激活。同时，抑制 TBL1-TBLR1 SUMO 化能够显著抑制雄激素非依赖性前列腺癌细胞因子的增加。因此，这为炎症促进的前列腺肿瘤发生和雄激素非依赖性前列腺癌的治疗提供了重要见解。

3　小结与展望

综上所述,TBL1XR1 在多数实体瘤的细胞核中显著高表达,且多与 VEGF 的表达、EMT 及多种肿瘤相关通路的激活相关,作为促癌基因在肿瘤的发生发展中发挥重要作用,然而,其在雄激素依赖性前列腺癌的细胞核中显著低表达,在雄激素非依赖性前列腺癌细胞质中高表达,在前列腺癌的进展中发挥不同的作用。目前,TBL1XR1 在肿瘤中的研究较少,但 TBL1XR1 与临床肿瘤患者预后的高度相关性,提示未来 TBL1XR1 的进一步研究可能对肿瘤的化疗耐药、靶向治疗及其他治疗提供新方向。

参考文献

[1] Cerna D,Wilson DK. The structure of Sif2p,a WD repeat protein functioning in the SET3 corepressor complex[J]. J Mol Biol,2005,351(4):923 – 935.

[2] Zhang XM,Chang Q,Zeng L,et al. TBLR1 regulates the expression of nuclear hormone receptor co-repressors[J]. BMC Cell Biol,2006,7:31.

[3] Saitsu H,Tohyama J,Walsh T,et al. A girl with West syndrome and autistic features harboring a de novo TBL1XR1 mutation[J]. J Hum Genet,2014,59(10):581 – 583.

[4] Kadota M,Sato M,Duncan B,et al. Identification of novel gene amplifications in breast cancer and coexistence of gene amplification with an activating mutation of PIK3CA[J]. Cancer Res,2009,69(18):7357 – 7365.

[5] Liu L,Lin C,Liang W,et al. TBL1XR1 promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Gut,2015,64(1):26 – 36.

[6] Li JY,Daniels G,Wang J,et al. TBL1XR1 in physiological and pathological states[J]. Am J Clin Exp Urol,2015,3(1):13 – 23.

[7] Zhang X, Dormady SP, Basch RS. Identification of four human cDNAs that are differentially expressed by early hematopoietic progenitors[J]. Exp Hematol,2000,28(11):1286 – 1296.

[8] Yoon HG,Choi Y,Cole PA,et al. Reading and function of a histone code involved in targeting corepressor complexes for repression[J]. Mol Cell Biol,2005,25(1):324 – 335.

[9] Gerlitz G,Darhin E,Giorgio G,et al. Novel functional features of the LIS-H domain:role in protein dimerization,half-life and cellular localization[J]. Cell Cycle,2005,4(11):1632 – 1640.

[10] Yoon HG, Chan DW, Huang ZQ, et al. Purification and functional characterization of the human N-CoR complex:the roles of HDAC3, TBL1 and TBLR1[J]. EMBO J,2003,22(6):1336 – 1346.

[11] Huang W,Jin Y,Yuan Y,et al. Validation and target gene screening of hsa-miR-205 in lung squamous cell carcinoma[J]. Chin Med J(Engl),2014,127(2):272 – 278.

[12] Liu F,He Y,Cao Q,et al. TBL1XR1 is highly expressed in gastric cancer and predicts poor prognosis[J]. Dis Markers, 2016, 2016:2436518.

[13] Zhou Q,Wang X,Yu Z,et al. Transducin (β)-like 1 X-linked receptor 1 promotes gastric cancer progression via the ERK1/2 pathway[J]. Oncogene,2017,36(13):1873 – 1886.

[14] Wang SS,Han HB,Hu Y,et al. MicroRNA-130a-3p suppresses cell migration and invasion by inhibition of TBL1XR1-mediated EMT in human gastric carcinoma[J]. Mol Carcinog, 2018, 57(3):383 – 392.

[15] 闫超,张连海,陕飞,等. 微小 RNA – 199 对胃癌细胞增殖和迁移的影响[J]. 中国医学科学院学报,2018,40(4):528 – 533.

[16] Gao M,Zhang X,Li D,et al. Expression analysis and clinical significance of eIF4E,VEGF-C,E-cadherin and MMP-2 in colorectal adenocarcinoma[J]. Oncotarget,2016,7(51):85502 – 85514.

[17] Xia H,Shen J,Chen S,et al. Overexpression of VEGF-C correlates with a poor prognosis in esophageal cancer patients[J]. Cancer Biomark,2016,17(2):165 – 170.

[18] Liu H,Xu Y,Zhang Q,et al. Correlations between TBL1XR1 and recurrence of colorectal cancer[J]. Sci Rep,2017,7:44275.

[19] Liu H,Liu Z,Li K,et al. TBL1XR1 predicts isolated tumor cells and micrometastasis in patients with TNM stage Ⅰ/Ⅱ colorectal cancer[J]. J Gastroenterol Hepatol,2017,32(9):1570 – 1580.

[20] Liu H,Xu Y,Zhang Q,et al. Prognostic significance of TBL1XR1 in predicting liver metastasis for early stage colorectal cancer[J]. Surg Oncol,2017,26(1):13 – 20.

[21] Kuang XJ,Zhu JY,Peng Z,et al. Transducin (beta)-like 1 X-linked receptor 1 correlates with clinical prognosis and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci,2016,61(2):489 – 500.

[22] Gao W,Xiang B,Meng TT,et al. Chemotherapeutic drug delivery to cancer cells using a combination of folate targeting and tumor microenvironment-sensitive polypeptides[J]. Biomaterials, 2013, 34(16):4137 – 4149.

[23] Lu Y,Low PS. Immunotherapy of folate receptor-expressing tumors:review of recent advances and future prospects[J]. J Control Release,2003,91(1/2):17 – 29.

[24] Guo Y,Wang J,Zhang L,et al. Theranostical nanosystem-mediated identification of an oncogene and highly effective therapy in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology,2016,63(4):1240 – 1255.

[25] Liu Y,Sun WY,Zhang KT,et al. Identification of genes differentially expressed in human primary lung squamous cell carcinoma[J]. Lung Cancer,2007,56(3):307 – 317.

[26] An Q,Pacyna-Gengelbach M,Schlüns K,et al. Identification of differentially expressed genes in immortalized human bronchial epithelial cell line as a model for in vitro study of lung carcinogenesis[J]. Int J Cancer,2003,103(2):194 – 204.

[27] Chen SP,Yang Q,Wang CJ,et al. Transducin β-like 1 X-linked receptor 1 suppresses cisplatin sensitivity in Nasopharyngeal Carcinoma via activation of NF-κB pathway[J]. Mol Cancer, 2014, 13(1):195.

(下转第 117 页)

[22] Oertel JM,Philipps M,Burkhardt BW. Endoscopic posterior cervical foraminotomy as a treatment for osseous foraminal Stenosis[J]. World Neurosurg,2016,91:50 - 57.

[23] Wu WK,Yan ZJ. Intraoperative total spinal anesthesia as a complication of posterior percutaneous endoscopic cervical discectomy[J]. Eur Spine J,2018,27(3):431 - 435.

[24] Skovrlj B,Gologorsky Y,Haque R,et al. Complications,outcomes,and need for fusion after minimally invasive posterior cervical foraminotomy and microdiscectomy[J]. Spine J,2014,14(10):2405 - 2411.

[25] Branch BC,Hilton DL,Watts C. Minimally invasive tubular access for posterior cervical foraminotomy[J]. Surg Neurol Int,2015,6:81.

[26] Heo J,Chang JC,Park HK. Long-Term Outcome of Posterior Cervical Inclinatory Foraminotomy[J]. J Korean Neurosurg Soc,2016,59(4):374 - 378.

[27] Choi JH,Kim JS,Lee SH. Cervical spinal epidural hematoma following cervical posterior laminoforaminotomy[J]. J Korean Neurosurg Soc,2013,53(2):125 - 128.

[28] Ahn Y. Percutaneous endoscopic cervical discectomy using working channel endoscopes[J]. Expert Rev Med Devices,2016,13(6):601 - 610.

[29] Ye ZY,Kong WJ,Xin ZJ,et al. Clinical observation of posterior percutaneous full-endoscopic cervical foraminotomy as a treatment for osseous foraminal Stenosis[J]. World Neurosurg,2017,106:945 - 952.

[30] 李良生,谷旸,芮钢,等. 经皮后路全内窥镜在骨性压迫致神经根型颈椎病手术中的初步应用(附 2 例报告)[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志,2018,10(6):343 - 349.

[31] 王伟恒,孟庆溪,席焱海,等. 颈椎后路经皮内镜下椎间盘切除术治疗颈椎术后神经根型颈椎病 1 例报道[J]. 中华骨与关节外科杂志,2018,11(9):709 - 712.

[32] Choi G,Pophale CS,Patel B,et al. Endoscopic spine surgery[J]. J Korean Neurosurg Soc,2017,60(5):485 - 497.

[33] Holly LT,Matz PG,Anderson PA,et al. Functional outcomes assessment for cervical degenerative disease[J]. J Neurosurg Spine,2009,11(2):238 - 244.

[34] Matz PG,Anderson PA,Holly LT,et al. The natural history of cervical spondylotic myelopathy[J]. J Neurosurg Spine,2009,11(2):104 - 111.

[35] 杨贺军,王必胜,贺毅,等. 经后路椎间孔镜下椎间盘髓核摘除术治疗神经根型颈椎病的疗效观察[J]. 实用中西医结合临床,2017,17(9):68 - 69.

收稿日期:2020 - 05 - 23　**编辑**:王娜娜

(上接第 113 页)

[28] Li XH,Liang WJ,Liu JL,et al. Transducin (β)-like 1 X-linked receptor 1 promotes proliferation and tumorigenicity in human breast cancer via activation of beta-catenin signaling[J]. Breast Cancer Res,2014,16(5):465.

[29] Kadota M,Sato M,Duncan B,et al. Identification of novel gene amplifications in breast cancer and coexistence of gene amplification with an activating mutation of PIK3CA[J]. Cancer Res,2009,69(18):7357 - 7365.

[30] Wu X,Zhan Y,Li X,et al. Nuclear TBLR1 as an ER corepressor promotes cell proliferation,migration and invasion in breast and ovarian cancer[J]. Am J Cancer Res,2016,6(10):2351 - 2360.

[31] Daniels G,Li YR,Gellert LL,et al. TBLR1 as an androgen receptor (AR) coactivator selectively activates AR target genes to inhibit prostate cancer growth[J]. Endocr - Relat Cancer,2014,21(1):127 - 142.

[32] Ma M,Yu NN. Over-expression of TBL1XR1 indicates poor prognosis of serous epithelial ovarian cancer[J]. Tohoku J Exp Med,2017,241(3):239 - 247.

[33] Wang J,Ou J,Guo Y,et al. TBLR1 is a novel prognostic marker and promotes epithelial-mesenchymal transition in cervical cancer[J]. Br J Cancer,2014,111(1):112 - 124.

[34] Heselmeyer-Haddad KM,Berroa Garcia LY,Bradley A,et al. Single-cell genetic analysis reveals insights into clonal development of prostate cancers and indicates loss of PTEN as a marker of poor prognosis[J]. Am J Pathol,2014,184(10):2671 - 2686.

[35] Daniels G,Zhang X,Zhong X,et al. Cytoplasmic,full length and novel cleaved variant,TBLR1 reduces apoptosis in prostate cancer under androgen deprivation[J]. Oncotarget,2016,7(26):39556 - 39571.

[36] MacLennan GT,Eisenberg R,Fleshman RL,et al. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis:a 5-year followup study[J]. J Urol,2006,176(3):1012 - 1016.

[37] Park SY,Na Y,Lee MH,et al. SUMOylation of TBL1 and TBLR1 promotes androgen-independent prostate cancer cell growth[J]. Oncotarget,2016,7(27):41110 - 41122.

收稿日期:2020 - 05 - 28　**修回日期**:2020 - 07 - 08　**编辑**:石嘉莹