

DLX 基因在炎症与肿瘤作用中的研究进展

刘一恒¹ 张杰¹ 陈现亮² (通讯作者)

1.承德医学院研究生院 河北 承德 067000

2.邢台市人民医院 河北 邢台 054000

【摘要】 DLX 基因家族是高度保守的同源异型盒基因，在胚胎发育和体内平衡中至关重要。其六个成员以三对基因簇形式存在，表达受共享增强子调控。近年来，DLX 基因的表达失调被证实广泛参与肿瘤发生。研究表明，在不同癌症中，特定 DLX 成员通过调控关键信号通路（如 Wnt/ β -catenin、TGF- β ）或分子网络（如 miRNA、EMT），分别发挥癌基因或抑癌基因功能。例如，DLX5 促进肺癌进展，DLX4 驱动乳腺癌侵袭，而 DLX3 在鳞癌中与 p53 协同抑癌。在白血病中，DLX 基因异常亦与发病相关。本综述系统总结了 DLX 基因家族在多种肿瘤中的表达、功能及机制。

【关键词】 DLX 基因；同源异型盒基因；肿瘤发生；分子机制；生物标志物

DOI:10.12417/2705-098X.26.05.054

1 DLX 基因概述

同源框基因于 1987 年由 Gehring, W.J 发现^[1]。同源框基因可被划分为 11 个主要的类别，并在后续的演化过程中进一步细分为更多的家族^{[2][3]}，同源框基因序列是一段高度保守的 DNA 序列，长度为 180 bp，负责编码同源结构域^[4]。起源于果蝇 Distal-less (Dll) 基因的 DLX 基因家族，其首个已知功能是参与肢体发育^[5]，随后被证实对颅面、鳃弓、前脑和感觉器官的形态发生至关重要。该家族的六个成员（DLX1 至 DLX6）在基因组上形成三个双基因簇（DLX1/2、DLX3/4、DLX5/6）定位于不同染色体。这种成对排列方式使得它们能够利用共同的基因间增强子，从而实现协调的时空表达模式^{[6][7][8]}。小鼠的 DLX 基因家族成员分别定位在 2 号、11 号和 6 号染色体上，形成三个基因簇（DLX1/2、DLX3/4、DLX5/6），并且每个基因对都呈现尾对尾（正链/负链）的独特布局。这种排列方式与其调控机制密切相关，例如，DLX1/2 双基因簇就通过其基因间的增强子元件 i12a 和 i12b，与同位于 2 号染色体的 HoxD 簇形成功能关联^[9]。

2 DLX 与炎症的关系

牙源性囊肿常见于头颈部影像学检查，可分为发育性和炎症性两类。其中根尖周囊肿属于炎症性囊肿，起源于牙源性上皮；而含牙囊肿作为发育性囊肿，表现为牙滤泡内液体在牙冠周围的扩张。研究采用免疫组化技术进行检测，DLX5 在两种囊肿上皮细胞和结缔组织细胞中的免疫反应性强于 HLX。DLX5 与 HLX 蛋白在两类囊肿中的阳性表达提示，这些蛋白可能参与囊肿的发病机制^[10]。DLX5 可诱导细胞凋亡，DLX5 在椎间盘退变中的表达水平显著升高，且与 IVDD 严重程度呈正相关，而褪黑素通过抑制 TGF- β /Smad 信号通路，可改善 DLX5 诱导的细胞凋亡和细胞外基质失衡^[11]。

骨关节炎（OA）被认为是不可逆的，增强的软骨细胞肥大和 X 型胶原蛋白基因（COL10A1）表达的增加与 OA 有关，

定量 PCR 和蛋白质印迹分析显示，与增殖期相比，肥大化的 MCT 和 ATDC5 细胞中 COL10A1 和 DLX5 水平显著升高。强制表达 DLX5 可进一步增加肥大化 MCT 细胞的 COL10A1 表达，而敲低 DLX5 则降低其表达，实验证实 DLX5 可能与 RUNX2 协同调控 COL10A1 的细胞特异性表达及软骨细胞肥大，并参与 OA 的发病机制^[12]。

3 DLX 与肿瘤的关系

3.1 DLX 与肺癌

研究发现，DLX5 通过激活癌基因 Myc 及下游 Wnt/ β -catenin 信号通路，促进非小细胞肺癌（NSCLC）的发生、生长和转移^[13]。肺腺癌中 DLX1 mRNA 的表达显著上调，高 DLX1 表达组中的基因主要富含细胞周期检查点，DNA 复制，DNA 修复，FCER1 介导的 MAPK 激活，TP53 活性调节和 PTK2 调节信号通路的 MET 激活。细胞功能分析表明，DLX1 的敲低抑制了 LUAD 细胞的增殖，迁移和侵袭^[14]。在 TCGA-LUSC 数据集中，通过分析 DLX2 共同下调的差异表达基因进行功能富集分析发现，多种免疫相关通路与 DLX2 的低表达密切相关，包括 T/B/NK 细胞介导的免疫、干扰素 γ / α 反应以及各种自身免疫性疾病^[15]。

3.2 DLX 与鳞癌

在角质形成细胞中，提高 DLX3 会产生与 p53 特征转录谱相关的 G1-S 阻断，DLX3 缺失则促进了与 ERK 组成型激活相关的有丝分裂表型。DLX3 和 p53 在 p21 启动子上物理相互作用以增强 p21 表达，它们的这种相互作用作为表皮分化的主要调节轴，表明 DLX3 是皮肤癌变的调节活性物质^[16]。DLX3 肿瘤抑制功能的丧失通过 EGFR-ERBB2 途径，促进了鳞癌的发展^[17]。DLX5 在 ESCC 中呈现转录激活状态，其启动子获得活性组蛋白标记。研究发现，DLX5 通过与 TP63 相互作用，共同调控约 2000 个靶向癌症促进途径的增强子和启动子。功能研究表明，沉默 DLX5 可显著抑制 SCC 在体外和体内的增殖

活力^[18]。

3.3 DLX 与腺癌

乳腺癌是全球女性中最常被诊断的癌症之一，也是目前最常见的癌症。DLX4 与乳腺肿瘤的进展和侵袭密切相关。通过确定前哨淋巴结转移中的 DLX4 拷贝数状态，发现 DLX4 拷贝数增加是乳腺癌原发灶和早期淋巴结转移的共同特征，且独立于 HER2^[19]。功能实验证实了 DLX4 是调控 TWIST 表达的功能性上游调控因子，并由此影响癌细胞的迁移与侵袭能力。实验数据显示，操纵 DLX4 的表达水平（过表达或敲低）能相应地上调或下调 TWIST 蛋白，并直接导致细胞迁移和侵袭能力的增强或减弱^[20]。在乳腺癌中，DLX2 通常在原发肿瘤细胞中表达，但在转移灶中却检测不到 DLX2 的表达，取而代之的是 DLX5 和 DLX6 的激活。这一表达模式的转变提示，DLX5/6 可能在乳腺癌转移过程中被特异性诱导，并参与调控肿瘤细胞的侵袭和扩散^[21]。

研究表明，DLX1 在甲状腺乳头状癌（PTC）的表达水平与长链非编码 RNA HOTAIR 呈负相关，且 DLX1 低表达患者的无进展生存期明显缩短。分子机制研究通过染色质免疫沉淀技术证实，HOTAIR 可通过表观遗传调控抑制 DLX1 基因的表达。进一步的免疫组织化学分析显示，随着 PTC 疾病进展，DLX1 蛋白表达呈现明显的逐步下调趋势^[22]。

3.4 DLX 与肝癌

在肝癌研究中，DLX4 在肝细胞癌（HCC）组织中的表达显著高于相邻的非癌组织。通过定量 RT-PCR 和 Western 印迹实验进一步证实了 HCC 组织中 DLX4 的高表达。DLX4 的高表达水平与肿瘤大小、组织病理学分型和血清甲胎蛋白水平呈显著相关性^[23]。DLX2 在增殖的肝癌细胞中积累，并与增殖标

志物 PCNA 及细胞周期调控蛋白（cyclin D1 和 cyclin A）的表达相关。研究表明，通过流式细胞术和 CCK-8 实验证实，DLX2 耗竭可诱导细胞周期 G1 期停滞，进而显著抑制细胞增殖能力^[24]。研究发现环状 RNA（circRNA）同源结构域相互作用蛋白激酶 3（circ_HIPK3）通过海绵 miR-582-3p 调节 HCC 进展，miR-582-3p 通过靶向 DLX2 抑制 HCC 进展。circ_HIPK3 敲低抑制了体内肿瘤生长^[25]。

3.5 DLX 与肾癌

生物信息学分析显示肾细胞癌（RCC）组织中 DLX5 水平升高，细胞实验进一步证实 RCC 细胞系中 DLX5 表达上调。沉默 DLX5 可抑制 RCC 细胞增殖并诱导凋亡，同时降低放疗抵抗性并增加 DNA 损伤。研究表明，DLX5 通过上调 c-Myc 促进放疗抵抗，体内实验证实 DLX5 沉默可抑制肿瘤生长并减弱放疗抵抗^[26]。DLX4 定位与肿瘤细胞具有强相关性。也有实验验证证实 DLX4 在肾透明细胞癌（KIRC）组织中表达显著上调，可能与调节性 T 细胞（Tregs）和辅助性 T 细胞 2（Th2）的浸润相关^[27]。

4 总结

DLX 同源框基因家族作为进化上高度保守的转录调控因子，在生物体发育和稳态维持过程中扮演着调控角色。该基因家族不仅主导胚胎期的神经发生、颅面构建和肢体形成等关键发育事件，还在出生后的造血调控、代谢稳态等生理过程中持续发挥重要功能。DLX 基因的表达失衡已被证实与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关，其异常表达在肺癌、肝癌、乳腺癌等实体瘤以及白血病、淋巴瘤等血液系统恶性肿瘤中均有表现。未来研究应进一步探索 DLX 基因在不同肿瘤中的特异性调控机制，并开发基于 DLX 通路的精准治疗策略，以推动肿瘤诊疗的创新发展。

参考文献：

- [1] Gehring W J. Homeoboxes in the study of development. *Science*, 1987, 236(4806): 1245~1252.
- [2] Holland P W H. Evolution of homeobox genes. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2013, 2(1): 31~45.
- [3] Bürglin T R, Affolter M. Homeodomain proteins: an update. *Chromosoma*, 2016, 125(3): 497~521.
- [4] Gehring W J, Affolter M, Bürglin T. Homeodomain proteins. *Annu Rev Biochem*, 1994, 63: 487~526.
- [5] Sumiyama K, Irvine S Q, Stock D W, 等. Genomic structure and functional control of the Dlx3-7 bigene cluster. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(2): 780~785.
- [6] Depew M J, Liu J K, Long J E, 等. Dlx5 regulates regional development of the branchial arches and sensory capsules. *Dev Camb Engl*, 1999, 126(17): 3831~3846.
- [7] Cohen S M, Brönnner G, Küttner F, 等. Distal-less encodes a homeodomain protein required for limb development in *Drosophila*. *Nature*, 1989, 338(6214): 432~434.
- [8] Ghanem N, Jarinova O, Amores A, 等. Regulatory roles of conserved intergenic domains in vertebrate Dlx bigene clusters. *Genome Res*, 2003, 13(4): 533~543.

- [9] Sumiyama K,Irvine S Q,Ruddle F H.The role of gene duplication in the evolution and function of the vertebrate *Dlx*/distal-less bigene clusters.*J Struct Funct Genomics*,2003,3(1~4):151~159.
- [10] Ateş S,Topaloğlu U,Akbalık M E,等.Expression of *Dlx-5* and *HLX* Proteins in Odontogenic Cysts.*Life Basel Switz*,2025,15(2):301.
- [11] Zhang K,Wang H,Mo L,等.Melatonin attenuates degenerative disc degeneration by downregulating *DLX5* via the TGF/Smad2/3 pathway in nucleus pulposus cells.*JOR Spine*,2024,7(4):e70014.
- [12] Chen J,Chen F,Wu X,等.*DLX5* promotes *Col10a1* expression and chondrocyte hypertrophy and is involved in osteoarthritis progression.*Genes Dis*,2023,10(5):2097~2108.
- [13] Park B K,Sperber S M,Choudhury A,等.Intergenic enhancers with distinct activities regulate *Dlx* gene expression in the mesenchyme of the branchial arches.*Dev Biol*,2004,268(2):532~545.
- [14] Du Y,Li H,Wang Y,等.*DLX1* acts as a novel prognostic biomarker involved in immune cell infiltration and tumor progression in lung adenocarcinoma.*PeerJ*,2024,12:e16823.
- [15] Huang L,Xie T,Zhao F,等.*DLX2* Is a Potential Immune-Related Prognostic Indicator Associated with Remodeling of Tumor Microenvironment in Lung Squamous Cell Carcinoma:An Integrated Bioinformatical Analysis.*Dis Markers*,2022,2022:6512300
- [16] Palazzo E,Kellett M,Cataisson C,等.The homeoprotein *DLX3* and tumor suppressor *p53* co-regulate cell cycle progression and squamous tumor growth.*Oncogene*,2016,35(24):3114~3124.
- [17] Bajpai D,Mehdizadeh S,Uchiyama A,等.Loss of *DLX3* tumor suppressive function promotes progression of SCC through EGFR-ERBB2 pathway.*Oncogene*,2021,40(21):3680~3694.
- [18] Huang Y,Yang Q,Zheng Y,等.Activation of bivalent factor *DLX5* cooperates with master regulator *TP63* to promote squamous cell carcinoma.*Nucleic Acids Res*,2021,49(16):9246~9263.
- [18] Torresan C,Oliveira M M C,Pereira S R F,等.Increased copy number of the *DLX4* homeobox gene in breast axillary lymph node metastasis.*Cancer Genet*,2014,207(5):177~187.
- [20] Zhang L,Yang M,Gan L,等.*DLX4* upregulates *TWIST* and enhances tumor migration,invasion and metastasis.*Int J Biol Sci*,2012,8(8):1178~1187.
- [21] Morini M,Astigiano S,Gitton Y,等.Mutually exclusive expression of *DLX2* and *DLX5/6* is associated with the metastatic potential of the human breast cancer cell line MDA-MB-231.*BMC Cancer*,2010,10:649.
- [22] Kuo F C,Wang Y T,Liu C H,等.LncRNA *HOTAIR* impairs the prognosis of papillary thyroid cancer via regulating cellular malignancy and epigenetically suppressing *DLX1*.*Cancer Cell Int*,2022,22(1):396.
- [23] Gao Y,Li Z,Guo X,等.*DLX4* as a prognostic marker for hepatocellular carcinoma.*Neoplasma*,2014,61(3):318~323.
- [24] Liu J,Cui X,Qu L,等.Overexpression of *DLX2* is associated with poor prognosis and sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma.*Exp Mol Pathol*,2016,101(1):58~65.
- [25] Zhang H,Dai Q,Zheng L,等.Knockdown of *circ_HIPK3* inhibits tumorigenesis of hepatocellular carcinoma via the *miR-582-3p/DLX2* axis.*Biochem Biophys Res Commun*,2020,533(3):501~509.
- [26] Hu D,Li M,Chen X.*DLX5* Promotes Radioresistance in Renal Cell Carcinoma by Upregulating *c-Myc* Expression.*Front Biosci Landmark Ed*,2024,29(11):400.
- [27] Kou Z,Zhu S,Zhu J,等.Multi-omics analysis identifies *DLX4* as a novel biomarker for diagnosis,prognosis,and immune infiltration:from pan-cancer to renal cancer.*Discov Oncol*,2025,16(1):467.