

胃癌组织中 FOXP1 和 FOXQ1 的表达水平与临床病理特征及预后关系

朱涛¹, 王伟^{2a}, 吴和刚^{2b} (1. 宜宾市中医医院普外科, 四川宜宾 644000; 2. 宜宾市第一人民医院, a. 普外科; b. 病理科, 四川宜宾 644000)

摘要: 目的 探讨胃癌组织中叉头框蛋白 P1(FOXP1) 和叉头框蛋白 Q1(FOXQ1) 的表达, 并分析其与临床病理特征及预后关系。方法 选取 2014 年 1 月~2017 年 2 月在宜宾市中医医院普外科确诊并接受根治性手术的胃癌患者 156 例为研究对象, 采用免疫组化 EnVision 法分别检测患者胃癌组织及癌旁组织中 FOXP1 和 FOXQ1 的表达, 分析其与临床病理参数的关系; 采用 Spearman 相关性分析胃癌组织中 FOXP1 和 FOXQ1 表达的相关性; 采用 Cox 比例风险回归模型分析患者预后的独立危险因素; 采用 Kaplan-Meier 生存分析法分析 FOXP1, FOXQ1 表达与总体生存时间(OS) 的关系。结果 胃癌组织中 FOXP1 高表达率低于癌旁组织, FOXQ1 高表达率高于癌旁组织, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=23.521$, 35.193 , 均 $P < 0.05$); 胃癌组织中 FOXP1, FOXQ1 的表达与病理分化程度、TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤大小、脉管神经侵犯和浸润深度相关 ($\chi^2=6.054 \sim 14.909$, 均 $P < 0.05$); Spearman 相关分析显示, 胃癌组织中 FOXP1 与 FOXQ1 表达呈负相关 ($r=-0.526$, $P < 0.05$); 多因素 Cox 回归分析显示, FOXP1 低表达、FOXQ1 高表达、FOXP1_{低或无表达}/FOXQ1_{高表达} 均是影响患者 OS 的独立危险因素 ($P < 0.05$); Kaplan-Meier 法分析结果显示, FOXP1_{低或无表达}/FOXQ1_{高表达} 患者 OS 短于其他患者 ($\chi^2=57.228$, $P < 0.05$); FOXP1_{低或无表达}/FOXQ1_{高表达} 组 OS 短于 FOXP1 低或无表达患者和 FOXQ1 高表达患者 ($\chi^2=8.112$, $P < 0.05$)。结论 FOXP1 蛋白在胃癌组织中低表达, FOXQ1 蛋白在胃癌组织中高表达, 两者与疾病的发生发展及预后密切相关, 两者联合检测能更好地判断患者的预后。

关键词: 胃癌; 叉头框蛋白 P1; 叉头框蛋白 Q1; 临床病理特征; 预后

中图分类号: R735.2; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 04-068-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.04.015

Expression of FOXP1 and FOXQ1 in Gastric Cancer and Their Relationship with Clinicopathological Features and Prognosis

ZHU Tao¹, WANG Wei^{2a}, WU He-gang^{2b}

(1. Department of General Surgery, the Traditional Chinese Medicine Hospital of Yibin, Sichuan Yibin 644000, China;

2a. Department of General surgery; 2b. Department of Pathology, the First People's Hospital of Yibin, Sichuan Yibin 644000, China)

Abstract: Objective To explore the expression of FOXP1 protein and FOXQ1 protein in gastric cancer, and analyze their relationship with clinicopathological features and prognosis. **Methods** 156 cases of gastric cancer patients who were diagnosed and underwent radical operation in Department of General Surgery of the Traditional Chinese Medicine Hospital of Yibin from January 2014 to February 2017 were selected as the research objects. EnVision immunohistochemical method was used to detect the expression of FOXP1 and foxq1 in gastric cancer tissues and adjacent normal tissues. The expression levels of FOXP1 and FOXQ1 in gastric cancer and their relationship with clinicopathological parameters were analyzed. Spearman correlation was used to analyze the correlation between FOXP1 and FOXQ1 in gastric cancer. Cox proportional hazards regression model was used to analyze the risk factors for the prognosis of gastric cancer patients. Kaplan-Meier survival analysis was used to analyze the relationship between FOXP1, FOXQ1 expression and overall survival time (OS). **Results** The high expression rate of FOXP1 in gastric cancer tissues was lower than that in adjacent normal tissues, and the high expression rate of FOXQ1 was higher than that in adjacent normal tissues, the difference were statistically significant ($\chi^2=23.521$, 35.193 , all $P < 0.05$). The expression of FOXP1 and FOXQ1 in gastric cancer was correlated with pathological differentiation, TNM stage, lymph node metastasis, tumor size, vascular and nerve invasion and depth of invasion ($\chi^2=6.054 \sim 14.909$, all $P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that FOXP1 expression was negatively correlated with FOXQ1 expression in gastric cancer ($r=-0.526$, $P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that low or no expression of FOXP1, high expression of FOXQ1, FOXP1_{low or no expression}/FOXQ1_{high expression} were independent risk factors for overall survival (OS) of gastric cancer patients ($P < 0.05$).

作者简介: 朱涛 (1975-), 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 胃肠外科临床研究, E-mail: wjgg1009@163.com。

通讯作者: 王伟, 主任医师, mingyangwsj8853@sina.com。

Kaplan-Meier analysis showed that the OS of patients with FOXP1_{low or no expression}/FOXQ1_{high expression} was shorter than that of other patients ($\chi^2=57.228, P<0.05$). The OS of patients with FOXP1_{low or no expression}/FOXQ1_{high expression} was shorter than that of patients with low or no expression of FOXP1 or high expression of FOXQ1 ($\chi^2=8.112, P<0.05$). **Conclusion** FOXP1 protein was low expression in gastric cancer tissue, FOXQ1 protein was high expression in gastric cancer tissue, both were closely related to the occurrence, development and prognosis of the disease, combined detection of the two can better judge the prognosis of patients.

Keywords: gastric cancer; forkhead box P1; forkhead box Q1; clinical pathology features; prognosis

胃癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,其发病率在消化道肿瘤中居首位,其病死率居于恶性肿瘤第三位,且5年生存率低于30%^[1-2]。目前探究胃癌的生物学特性与复发、转移及预后的关系,并找到相关的分子靶点予以靶向治疗研究已成为当今胃癌临床研究的热点。叉头框(forkhead box, FOX)蛋白作为一种转录调控因子,参与脂类的新陈代谢、细胞周期的调控、胚胎发育、免疫调节及生物老化等多种生物过程,其异常表达与代谢性疾病、发育畸形及肿瘤的发生发展存在密切相关^[3-4]。多个FOX家族的亚族广泛地参与肿瘤的发生和转移,其中叉头框蛋白P1(forkhead box P1, FOXP1)和叉头框蛋白Q1(forkhead box Q1, FOXQ1)属于重要的叉头转录因子^[4]。研究报道,FOXP1与FOXQ1参与机体多种生理生化过程,在多种恶性肿瘤中异常表达^[5-6]。但关于FOXP1和FOXQ1在胃癌中的作用研究鲜有报道。本研究采用免疫组化EnVision法检测胃癌组织和癌旁组织中FOXP1, FOXQ1的表达情况,并分析两者与临床病理参数和预后的关系,旨在探讨二者联合检测对胃癌预后诊断的临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2014年1月~2017年2月在宜宾市中医医院普外科接受手术治疗的156例胃癌患者,选取胃癌组织作为观察组,同时选取癌旁正常组织(距肿瘤边缘>5cm)作为对照组。纳入标准:所有患者诊断均经术前影像、胃镜检查 and 术后病理证实;所有患者均行胃癌根治术;术前未接受免疫治疗、放化疗或靶向治疗;临床随访资料完整者;患者或家属签署知情同意书。排除标准:术前接受新辅助治疗者;并发有其他原发性肿瘤者;行姑息性手术者;伴发血液、内分泌、免疫系统对肿瘤标志物检测有影响的相关疾病;随访资料缺失。156例患者中男性91例,女性65例;年龄32~79岁,平均年龄 55.26 ± 8.59 岁;脉管神经侵犯67例,未侵犯89例;区域淋巴结转移92例,未转移64例;低分化69例,中、高分化87例;Lauren分型弥漫型81例,肠型75例。

1.2 仪器与试剂 鼠抗人单克隆FOXP1, FOXQ1抗体(美国Santa Cruz公司),免疫组化EnVision试剂盒和DAB显示试剂盒(中杉金桥有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 免疫组化检测:所有胃癌组织标本均以10g/dl甲醛固定,石蜡包埋。免疫组化染色(EnVision二步法):常规脱蜡水化,抗原修复,DAB显色,苏木精复染,芯片脱水,透明,封固,用自身对照作阳性对照,用PBS代替一抗作阴性对照。

1.3.2 免疫组化结果判定:FOXP1, FOXQ1蛋白阳性显色为浅黄色至棕黄色颗粒。FOXP1阳性表达主要定位于细胞质和(或)细胞核,FOXQ1阳性表达主要定位于细胞质和胞质膜。根据染色强度与染色阳性细胞百分比对检测结果进行综合评定。每张切片观察5个以上高倍视野($\times 400$),计数 ≥ 1000 个细胞中的阳性细胞数,计算阳性细胞比。染色细胞百分率评分:阳性细胞率 $\leq 10\%$ 为0分,11%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分;染色强度评分:浅黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。FOXP1和FOXQ1蛋白的表达结果为2项乘积,0~3分为低或无表达,4~12分为高表达。本研究根据FOXP1和FOXQ1蛋白表达将标本分为高表达组和低或无表达组。

1.3.3 随访:采用来院就诊和电话等方式对患者进行5年随访。随访截至2020年8月31日,随访时间为3~60个月。随访内容为患者总体生存时间(overall survival time, OS)。OS为手术开始至末次随访或死亡的时间。

1.4 统计学分析 所有数据采用SPSS22.0统计软件进行处理,计数资料以阳性率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用Spearman相关分析胃癌组织中FOXP1与FOXQ1表达的相关性;采用Cox比例风险回归模型分析胃癌患者预后的危险因素;采用Kaplan-Meier生存法分析胃癌患者术后OS,比较采用Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FOXP1, FOXQ1蛋白在胃癌和癌旁组织中表达情况 胃癌组织中FOXP1蛋白高表达率(38.46%)低于癌旁组织(86.67%),差异有统计学意义($\chi^2=23.521, P<0.05$);胃癌组织中FOXQ1蛋白高表达率(65.38%)高于癌旁组织(6.67%),差异有统计学意义($\chi^2=35.193, P<0.05$)。

2.2 胃癌患者FOXP1, FOXQ1蛋白表达情况与临床病理特征的关系 见表1。胃癌组织中FOXP1,

FOXQ1 蛋白表达与年龄、性别、Lauren 分型、肿瘤部位无关, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 胃癌组织中 FOXP1, FOXQ1 蛋白表达与肿瘤大

小、病理分化程度、TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度及脉管神经侵犯相关, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=5.668 \sim 14.909$, 均 $P < 0.05$)。

表 1 FOXPI, FOXQ1 蛋白表达与胃癌患者临床病理特征的关系 (%)

临床病理因素		<i>n</i>	FOXPI		χ^2	<i>P</i>	FOXQI		χ^2	<i>P</i>
			低或无表达 (<i>n</i> =96)	高表达 (<i>n</i> =60)			低或无表达 (<i>n</i> =54)	高表达 (<i>n</i> =102)		
年龄（岁）	≥ 60	86	66.28(57)	33.72(29)	1.820	0.177	29.07(25)	70.93(61)	2.604	0.107
	< 60	70	55.71(39)	44.29(31)			41.43(29)	58.57(41)		
性别	男	91	64.84(59)	35.16(32)	1.003	0.317	34.07(31)	65.93(60)	0.029	0.864
	女	65	56.92(37)	43.08(28)			35.38(23)	64.62(42)		
Lauren 分型	弥漫型	81	60.49(49)	39.51(32)	0.078	0.780	35.80(29)	64.20(52)	0.105	0.746
	肠型	75	62.67(47)	37.33(28)			33.33(25)	66.67(50)		
肿瘤部位	胃食管连接部	47	59.57(28)	40.43(19)	0.132	0.936	36.17(17)	63.83(30)	0.117	0.943
	胃体	78	62.82(49)	37.18(29)			33.33(26)	66.67(52)		
	胃窦幽门部	31	61.29(19)	38.71(12)			35.48(11)	64.52(20)		
肿瘤大小	≥ 5cm	76	71.05(54)	28.95(22)	5.66	0.017	25.00(19)	75.00(57)	6.054	0.014
	< 5cm	80	52.50(42)	47.50(38)			43.75(35)	56.25(45)		
分化程度	高中分化	87	52.87(46)	47.13(41)	6.239	0.012	43.68(38)	56.32(49)	7.138	0.008
	低分化	69	72.46(50)	27.54(19)			23.19(16)	76.81(53)		
TNM 分期	I+ II	71	47.89(34)	52.11(37)	10.260	0.001	46.48(33)	53.52(38)	8.103	0.004
	III + IV	85	72.94(62)	27.06(23)			24.71(21)	75.29(64)		
淋巴结转移	有	92	73.91(68)	26.09(24)	14.508	0.000	25.00(23)	75.00(69)	9.161	0.002
	无	64	43.75(28)	56.25(36)			48.43(31)	51.56(33)		
浸润深度	T1-T2	55	41.82(23)	58.18(32)	13.958	0.000	54.55(30)	45.45(25)	14.909	0.000
	T3-T4	101	72.28(73)	27.72(28)			23.76(24)	76.24(77)		
脉管神经侵犯	有	67	76.12(51)	23.88(16)	10.549	0.001	20.90(14)	79.10(53)	9.767	0.002
	无	89	50.56(45)	49.44(44)			44.94(40)	55.06(49)		

2.3 胃癌组织中 FOXP1 和 FOXQ1 蛋白的相关性分析 在 156 例胃癌中, 96 例 FOXP1 低或无表达的胃癌组织中, FOXQ1 高表达 92 例, 而低或无表达仅有 4 例; 60 例 FOXP1 高表达的胃癌组织中, FOXQ1 低或无表达的 50 例, 而高表达仅有 10 例。经 Spearman 相关性分析结果显示, FOXP1 和 FOXQ1 蛋白在胃癌组织中的表达呈负相关 ($r=-0.526$, $P < 0.001$)。

2.4 预后影响因素分析 见表 2。将胃癌患者 OS 作为因变量, 以肿瘤大小、病理分化程度、TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度、脉管神经侵犯、FOXP1 表达、FOXQ1 表达、FOXP1 低或无表达 / FOXQ1 高表达为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示 TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度、FOXP1 低或无表达、FOXQ1 高表达、FOXP1 低或无

表达 / FOXQ1 高表达均是影响胃癌患者 OS 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。

2.5 生存分析 Kaplan-Meier 法分析结果显示 FOXP1 低或无表达组和高表达组 5 年生存率分别为 50.00%, 68.30%, FOXP1 低或无表达组者 OS 短于高表达患者 ($\chi^2=6.570$, $P=0.010$); FOXQ1 高表达组和低或无表达组 5 年生存率分别为 50.98% 和 68.52%, FOXQ1 高表达组 OS 短于低或无表达组 ($\chi^2=7.045$, $P=0.008$); FOXP1 低或无表达 / FOXQ1 高表达组和其他患者 5 年生存率分别为 32.60% 和 92.20%, FOXP1 低或无表达 / FOXQ1 高表达患者 OS 短于其他患者 ($\chi^2=57.228$, $P=0.000$); FOXP1 低或无表达 / FOXQ1 高表达组、FOXP1 低或无表达组和 FOXQ1 高表达组 5 年生存率分别为 32.60%, 50.00%, 50.98%, FOXP1 低或无表达 / FOXQ1 高表达组 OS 短于 FOXP1 低或表达组和

FOXQ1 高表达组 ($\chi^2=8.112, P=0.017$)。

表 2 影响胃癌患者 OS 的多因素 Cox 回归分析

项 目	β	SE	wald	HR	95%CI	P
TNM 分期	0.296	0.087	10.596	3.296	2.029 ~ 4.963	0.000
淋巴结转移	0.784	0.396	9.683	2.691	1.685 ~ 4.035	0.000
浸润深度	0.693	0.295	11.571	3.496	2.185 ~ 5.192	0.000
FOXP1	-0.593	0.126	9.276	2.792	1.836 ~ 4.293	0.000
FOXQ1	0.078	0.326	8.693	2.265	1.429 ~ 3.937	0.006
FOXP1 _{低或无表达} /FOXQ1 _{高表达}	0.231	0.679	13.826	3.896	2.529 ~ 5.308	0.000

3 讨论

近年来,胃癌的诊断技术水平已获得较大进步,但因胃癌起病隐匿,早期无症状或症状不明显,很多患者被确诊时已是临床晚期^[7]。手术治疗仍是当前治疗胃癌的重要方法,胃癌根治术是主要的手术方式^[8]。胃癌根治术尽管已进行了广泛的淋巴结清扫,但中晚期患者术后复发率仍较高,5年生存率低于20%^[9]。胃癌的发病与体内癌基因及抑癌基因表达异常造成细胞增殖异常及凋亡受到抑制有关^[10]。对胃癌的生物学特性、转移、复发及预后从基因层面上进行探索,并找到相关分子靶点予以靶向治疗研究已成为当今胃癌研究的热点。

叉头框蛋白(forkhead box, FOX)是一个转录因子家族,具有进化保守的“叉头”或“翼状螺旋结构”的DNA结合域,在细胞周期调控、增殖、分化及DNA损伤反应等多种生物学过程中扮演着重要角色^[11]。研究报道,FOX家族通过复杂广泛的网络,在不同的调控水平上促进恶性肿瘤的发生发展^[12]。叉头框蛋白P1(FOXP1)是FOX家族成员之一,定位于3p14.1的肿瘤抑制基因座,此区域与许多肿瘤类型杂合性缺失相关,FOXP1可能是一种潜在的恶性肿瘤抑制基因^[13]。FOXP1转录活性在许多恶性肿瘤中受到抑制,可能与FOXP1 mRNA的下降、FOXP1在细胞质的异常定位或表达水平下降有关^[14-15]。刘湘鄂等^[16]研究报道,前列腺癌组织中FOXP1蛋白表达缺失或低表达与预后不良密切相关。孙百尔等^[17]研究报道,FOXP1蛋白在非小细胞肺癌组织中表达下降,其表达水平越低患者生存时间越短。XIAO等^[18]研究报道,子宫内膜癌组织中FOXP1蛋白低表达,且与低氧介导因子1 α ,雌激素受体- α 的表达呈负相关。目前,FOXP1在胃癌中的研究报道较少。本研究结果显示,胃癌组织中FOXP1蛋白高表达率低于癌旁组织($P < 0.05$);胃癌组织中FOXP1蛋白表达与肿瘤大小、病理分化程度、TNM分期、淋巴结转移、浸润深度及脉管神经侵犯相关($P < 0.05$);多因素Cox回归分析结果显示,FOXP1低或无表达是影响胃癌患者OS

的独立危险因素($P < 0.05$);Kaplan-Meier分析结果显示,FOXP1低或无表达组者OS累积生存率低于高表达患者($P < 0.05$)。结果表明,FOXP1蛋白的表达在胃癌组织中被抑制,其在胃癌的发生发展中可能起到一定的促进作用,且FOXP1表达被抑制与胃癌患者不良预后存在密切联系。

叉头框蛋白Q1(FOXQ1)是转录因子家族成员之一,定位在6p25.3的肿瘤基因座,可参与调节上皮细胞间充质转化、调节Wnt/ β -catenin通路、抑制平滑肌特异性基因的启动子活性及促进大多数肿瘤细胞的侵袭和迁移等,与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关^[19-20]。FOXQ1蛋白在胃癌、胰腺癌、结直肠癌、肝癌等多种消化道恶性肿瘤的发生发展中的作用国内外已有研究。王城等^[21]研究报道,沉默FOXQ1基因的表达能够抑制肝癌SMMC-7721细胞的迁移、侵袭能力。邓大炜等^[22]研究报道,FOXQ1蛋白在胰腺癌干细胞中过表达,且FOXQ1的mRNA表达量也增加。LIU等^[23]研究报道,结直肠癌组织中FOXQ1蛋白过表达与患者预后不良密切相关。崔晓海等^[24]研究报道,FOXQ1蛋白在胃癌组织中高表达,且与TNM分期、淋巴结转移、浸润深度密切相关。本研究结果显示,胃癌组织中FOXQ1蛋白高表达率高于癌旁组织($P < 0.05$);胃癌组织中FOXQ1蛋白表达与肿瘤大小、病理分化程度、TNM分期、淋巴结转移、浸润深度及脉管神经侵犯相关($P < 0.05$);多因素Cox回归分析结果显示,FOXQ1高表达是影响胃癌患者OS的独立危险因素($P < 0.05$);Kaplan-Meier分析结果显示,FOXQ1高表达组者OS累积生存率低于高表达患者($P < 0.05$)。结果表明,FOXQ1蛋白高表达与胃癌的发生发展及预后密切相关。

本研究中,Spearman相关性分析结果显示,在胃癌组织中,FOXP1和FOXQ1蛋白的表达情况呈负相关($P < 0.05$);Cox回归分析结果显示,FOXP1_{低或无表达}/FOXQ1_{高表达}是影响胃癌患者OS的独立危险因素($P < 0.05$);Kaplan-Meier分析结果显示,FOXP1_{低或无表达}/FOXQ1_{高表达}患者OS累

积生存率低于其他患者 ($P < 0.05$); FOXP1^{低或无表达}/FOXQ1^{高表达组} OS 累积生存率低于 FOXP1^{低或表达组}和 FOXQ1^{高表达组} ($P < 0.05$)。结果表明, FOXQ1 在胃癌的发生发展中是致癌基因, 而 FOXP1 在胃癌发生发展中是抑癌基因, FOXP1^{低或无表达}和 FOXQ1^{高表达}患者预后更差, 二者联合检测可应用于临床判断胃癌患者的预后。

综上所述, FOXP1 在胃癌组织中低或无表达, FOXQ1 蛋白在胃癌组织中高表达, FOXP1^{低或无表达}和 FOXQ1^{高表达}患者预后更差, 两者联合检测对胃癌的预后诊断价值较单独检测更高, 同时也为胃癌的靶向治疗提供了新思路。

参考文献:

- [1] HIKI N, KATAI H, MIZUSAWA J, et al. Long-term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG0703). [J]. Gastric Cancer, 2018, 21(1): 155-161.
- [2] HASUIKE N, ONO H, BOKU N, et al. A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607)[J]. Gastric Cancer, 2018, 21(1): 114-123.
- [3] ZHU Hong. Forkhead box transcription factors in embryonic heart development and congenital heart disease[J]. Life Sciences, 2016, 144: 194-201.
- [4] BACH D H, LONG N, LUU T T T, et al. The dominant role of forkhead box proteins in cancer[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(10):3279
- [5] 林志明, 史文武, 樊睿杰, 等. 非小细胞肺癌组织中叉头框蛋白 1 与叉头框蛋白 Q1 表达水平及临床意义 [J]. 临床军医杂志, 2018, 46(11):1358-1360.
LIN Zhiming, SHI Wenwu, FAN Ruijie, et al. Expression and clinical significance of forkhead box protein 1 and forkhead box protein Q1 in non-small cell lung cancer[J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2018, 46(11):1358-1360.
- [6] 安冬颖, 于轩, 李文华, 等. FOXP1 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者体内表达及其临床意义分析 [J]. 癌症进展, 2018, 16(3):318-320, 333.
AN Dongying, YU Xuan, LI Wenhua, et al. Expression of FOXP1 in patients with DLBCL and its clinical significance[J]. Oncology Progress, 2018, 16(3):318-320, 333.
- [7] 徐翠香, 王建华, 武敏, 等. 胃癌患者血清 CA724, NSE 和 PGR 水平联合检测对肿瘤临床病理分期及淋巴结转移的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1):6-9, 43.
XU Cuixiang, WANG Jianhua, WU Ming, et al. Diagnostic value of combined detection of serum CA724, NSE and PGR levels in patients with gastric cancer for tumor clinical pathological stage and lymph node metastasis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(1):6-9, 43.
- [8] 白丹, 向雯, 陈心足, 等. 胃癌术后肺部感染发生因素及围手术期干预措施 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(2):185-190.
BAI Dan, XIANG Wen, CHEN Xinzhu, et al. Risk factors of postoperative pulmonary infection of gastric cancer and perioperative intervention measures [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2021, 24(2):185-190.
- [9] LI Ziyu, YING Xiangji, SHAN Fei, et al. The association of garlic with *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis[J]. Helicobacter, 2018, 23(5): e12532.
- [10] 李皓月, 李金霞, 申力. PD-1/PD-L1 与胃癌的关系及临床应用 [J]. 肿瘤, 2019, 39(10):842-849.
LI Haoyue, LI Jingxia, SHENG Li. Relationship between PD-1/PD-L1 and gastric cancer and its clinical application [J]. Tumour, 2019, 39(12):842-849.
- [11] GOLSON M L, KAESTNER K H. Fox transcription factors: from development to disease[J]. Development, 2016, 143(24): 4558-4570.
- [12] 季州, 韦建瑞, 张少衡. FOXC1 在监测恶性肿瘤预后中的生物学意义 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(5):519-526.
JI Zhou, WEI Jianrui, ZHANG Shaoheng. Biological significance of FOXC1 in monitoring the prognosis of neoplasms [J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2020, 36(5):519-526.
- [13] 李永良. FOXP1 和 PBRM1 在结肠癌中的表达及临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(5):770-775.
LI Yongliang. Expression and clinical significance of FOXP1 and PBRM1 in colon cancer [J]. Journal of Modern Oncology, 2020, 28(5):770-775.
- [14] MIZUNUMA M, YOKOYAMA Y, FUTAQAMI M, et al. FOXP1 forkhead transcription factor is associated with the pathogenesis of endometrial cancer[J]. Heliyon, 2016, 2(5): e00116.
- [15] WANG Xin, SUN Ji, CUI Meiling, et al. Downregulation of FOXP1 inhibits cell proliferation in hepatocellular carcinoma by inducing G1/S phase cell cycle arrest[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(9): E1501.
- [16] 刘湘鄂, 吴天玉, 许海. 转录因子 FOXP1 和 FOXQ1 在前列腺癌中的表达水平与临床病理参数及预后的关系 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(18):2602-2606.
LIU Xiang'e, WU Tianyu, XU Hai. Relationships between the expressions of FOXP1 and FOXQ1 with clinical pathological parameters and prognosis in patients with prostate cancer [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2019, 16(18):2602-2606.
- [17] 孙百尔, 冯健, 黄剑飞, 等. NSCLC 组织中 FOXP1 和 FOXQ1 的表达及相关性研究 [J]. 南通大学学报 (医学版), 2017, 37(5):419-424.
SUN Baier, FENG Jian, HUANG Jianfei, et al. The research of expression and correlation between FOXP1 and FOXQ1 in NSCLC [J]. Journal of Nantong University (Medical Edition), 2017, 37(5):419-424.
- [18] XIAO Jian, HE Bixiu, ZOU Yong. Prognostic value of

- decreased FOXP1 protein expression in various tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(12):30437.
- [19] 李建水, 邓大炜, 曾丽娟. FOXQ1 促进肝癌细胞系 SMMC-7721 细胞的增殖 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2016, 32(4):446-451.
- LI Jianshui, DENG Dawei, ZENG Lijuan. Forkhead box Q1 promotes proliferation of SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cells [J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2016, 32(4):446-451.
- [20] 陈丽丽, 曹学全, 卢洪胜, 等. FOXQ1 和 CyclinD1 在胃癌中的表达及其临床意义 [J]. *浙江医学*, 2016, 38(22):1819-1821.
- CHEN Lili, CAO Xuequan, LU Hongsheng, et al. Expression of FOXQ1 and CyclinD1 in gastric carcinoma and its clinical significance [J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2016, 38(22):1819-1821.
- [21] 王城, 吴斌, 严舒, 等. 沉默 FOXQ1 基因抑制肝细胞癌 SMMC-7721 细胞迁移侵袭能力 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(01):48-52.
- WANG Cheng, WU Bin, YAN Shu, et al. Inhibitory effect of FOXQ1 gene silencing on migration and invasion abilities of hepatocellular carcinoma cell line SMMC-7721 [J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2017, 24(1):48-52.
- [22] 邓大炜, 吴斌, 严舒, 等. FOXQ1 介导 TGF- β 1 信号通路调控胰腺癌 PANC-1 细胞体外血管生成 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(1):68-72.
- DENG Dawei, WU Bin, YAN Shu, et al. FOXQ1 gene mediates TGF- β 1 signaling pathway to regulate in vitro angiogenesis of pancreatic cancer PANC-1 cells [J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2018, 25(1): 68-72.
- [23] LIU Jiayun, WU Xiaoyu, WU Guannan, et al. FOXQ1 promotes cancer metastasis by PI3K/AKT signaling regulation in colorectal carcinoma [J]. *American Journal of Translational Research*, 2017, 9(5): 2207-2218.
- [24] 崔晓海, 张佳, 张云锋, 等. 胃癌 FOXQ1 与 Snail 相关性表达及其临床意义研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(19):3649-3654.
- CUI Xiaohai, ZHANG Jia, ZHANG Yunfeng, et al. FOXQ1 expression correlates with snail expression and affects the prognosis of patients with gastric cancer [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2020, 20(19):3649-3654.
- 收稿日期: 2021-01-23
修回日期: 2021-03-20

(上接第 67 页)

- [8] DIMITROULAS T, SANDOO A, HODSON J, et al. Associations between asymmetric dimethylarginine, homocysteine, and the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism (rs1801133) in rheumatoid arthritis [J]. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2016, 45(4): 267-273.
- [9] HEMMER B, GLOCKER F X, SCHUMACHER M, et al. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings [J]. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 1998, 65(6): 822-827.
- [10] 张欣, 刘西玲, 刘玥. 血清维生素 B12 及同型半胱氨酸检测在脊髓亚急性联合变性中的诊断价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(4): 43-46.
- ZHANG Xin, LIU Xiling, LIU Yue. Diagnostic value of detecting plasma vitamin B12 and homocysteine subacute combined degeneration of the spinal cord [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017, 32(4):43-46.
- [11] ROESSLER F C, WOLFF S. Rapid healing of a patient with dramatic subacute combined degeneration of spinal cord: a case report [J]. *BMC Research Notes*, 2017, 10(1): 18.
- [12] BERRY R J. Lack of historical evidence to support folic acid exacerbation of the neuropathy caused by vitamin B12 deficiency [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2019, 110(3): 554-561.
- [13] WU S M, CHEN Zhaofeng, YOUNG Lufei, et al. Meta-prediction of the effect of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and Air pollution on Alzheimer's disease risk [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2017, 14(1): 63.
- [14] VIJAYAN M, CHINNIAH R, RAVI P M, et al. MTHFR (C677T) CT genotype and CT-apoE3/3 genotypic combination predisposes the risk of ischemic stroke [J]. *Gene*, 2016, 591(2): 465-470.
- [15] ZHANG Xin, HOU Chen, LIU Peng, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and subacute combined degeneration: revealing a genetic predisposition [J]. *Frontiers in Neurology*, 2019, 9: 1162.
- [16] WANG Xingmin, FU Jinjian, LI Qianxi, et al. Geographical and ethnic distributions of the MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in Chinese populations: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152414.
- [17] HUO Yong, LI Jianping, QIN Xianhui, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial [J]. *Journal of the American Medical Association*, 2015, 313(13): 1325-1335.
- [18] YANG Boyi, LIU Yuyan, LI Yongfang, et al. Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in China: findings from 15 357 adults of Han nationality [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57917.
- 收稿日期: 2020-12-31
修回日期: 2021-04-15