

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.19.009

· 临床研究 ·

胃癌 FOXQ1 与 Snail 相关性表达及其临床意义研究 *

崔晓海^{1,2} 张 佳¹ 张云锋¹ 刘大鹏¹ 张 靖^{1Δ}

(1 西安交通大学第一附属医院胸外科 陕西 西安 710061;

2 西安交通大学精准外科与再生医学国家地方联合工程研究中心 陕西 西安 710061)

摘要 目的:探讨胃癌组织中 FOXQ1 和 Snail 的表达及其与临床病理特征和预后的关系。**方法:**采用免疫组织化学方法检测 178 例胃癌组织中 FOXQ1 和 Snail 的表达,比较 FOXQ1 和 Snail 的表达与临床病理特征和生存期的关系。**结果:**在 178 例胃癌中,FOXQ1 和 Snail 过表达分别为 103 例(57.8%)和 87 例(48.9%),76 例(42.7%)同时表达 FOXQ1 和 Snail。FOXQ1 的表达与胃癌 pTNM 分期($P<0.001$)、浸润深度($P<0.001$)、淋巴结转移($P<0.001$)、远处转移($P=0.001$)、分化程度($P=0.002$)和肿瘤直径($P=0.001$)有关。Snail 的表达与胃癌 pTNM 分期($P<0.001$)、浸润深度($P<0.001$)、淋巴结转移($P<0.001$)、远处转移($P=0.001$)、Borrmann 分型($P=0.016$)、分化程度($P=0.037$)和肿瘤直径($P<0.001$)有关。结果表明,FOXQ1 高表达与 Snail 表达呈正相关($r=60.705, P<0.001$)。Kaplan-Meier 生存分析显示,FOXQ1 或 Snail 表达与 OS 相关($P<0.001$)。单因素分析显示 FOXQ1、Snail、pTNM 分期、浸润深度、淋巴结转移、肿瘤直径分别与 5 年 OS 显著相关。多因素 COX 分析显示,FOXQ1(HR 2.621, 95%CI 1.571-4.374, $P<0.001$)、Snail(HR 2.925, 95%CI 1.767-4.841, $P<0.001$)和淋巴结转移(HR 1.345, 95%CI 1.130-1.601, $P=0.001$)是胃癌的独立预后因素。**结论:**FOXQ1 与 Snail 的表达密切相关,FOXQ1 与 Snail 的联合表达模式可作为胃癌患者更有效的预后指标。FOXQ1 与 Snail 在胃癌上皮间质转化过程中的确切作用机制有待进一步研究。

关键词:胃癌;预后;FOXQ1;Snail;上皮间质转化

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)19-3649-06

FOXQ1 Expression Correlates with Snail Expression and Affects the Prognosis of Patients with Gastric Cancer*

CUI Xiao-hai^{1,2}, ZHANG Jia¹, ZHANG Yun-feng¹, LIU Da-peng¹, ZHANG Jing^{1Δ}

(1 Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China;

2 National Local Joint Engineering Research Center for Precision Surgery and Regenerative Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of FOXQ1 and Snail, their association with clinicopathologic features and prognosis in gastric cancer (GC) patients. **Methods:** Immunohistochemistry was used to determine the expressions of FOXQ1 and Snail in 178 specimens from patients with GC. The expression of FOXQ1 and Snail were compared with clinicopathologic features and survival. Descriptive statistics, Kaplan-Meier, and Cox regression were used for statistical analyses. **Results:** Of the 178 cases, overexpression of FOXQ1 and Snail was noted in 103 (57.8%) and 87 (48.9%), respectively; coexpression of FOXQ1 and Snail was observed in 76 (42.7%) of GC. The expression of FOXQ1 was associated with pTNM stage($P<0.001$), depth of invasion($P<0.001$), nodal involvement($P<0.001$), metastasis($P=0.001$), differentiation($P=0.002$), and tumor diameter($P=0.001$). While Snail expression was associated with pTNM stage($P<0.001$), depth of invasion($P<0.001$), nodal involvement($P<0.001$), metastasis($P=0.001$), the Borrmann types($P=0.016$), differentiation($P=0.037$) and tumor diameter($P<0.001$). The result showed that high expression of FOXQ1 correlated with anomalous positivity of Snail expression ($r=60.705, P<0.001$). The Kaplan-Meier survival analysis showed that FOXQ1 or Snail expression was correlated with overall survival (OS) ($P<0.001, P<0.001$, respectively). Univariate analysis showed that FOXQ1, Snail, pTNM stage, depth of invasion, nodal involvement, metastasis and tumor diameter were significantly associated with 5-year OS respectively. Multivariate Cox analysis showed that FOXQ1 (HR 2.621, 95 % CI 1.571-4.374, $P<0.001$), Snail (HR 2.925, 95 % CI 1.767-4.841, $P<0.001$) and nodal involvement (HR 1.345, 95 % CI 1.130-1.601, $P=0.001$) were independent prognostic factor for patients with GC. **Conclusions:** The expression of FOXQ1

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81702430);陕西省自然科学基金项目(2019SF-129);陕西省重点研发计划项目(2018SF-244)

作者简介:崔晓海(1986-),男,硕士,电话:13572132663, E-mail: cuixiaohai@xjtu.edu.cn

Δ 通讯作者:张靖(1983-),男,硕士,电话:13072957790, E-mail: zhangjingxjtu@126.com

(收稿日期:2020-04-05 接受日期:2020-04-28)

and Snail are closely correlated, and the combinational pattern of FOXQ1 and Snail can serve as a more effective prognostic index for GC patients. The exactly mechanism between FOXQ1 and Snail in the process of EMT in GC need further investigation.

Key words: Gastric cancer; Prognosis; FOXQ1; Snail; EMT

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)19-3649-06

前言

胃癌(gastric cancer, GC)是世界范围内与癌症相关的发病率和死亡率的主要原因之一。在东亚,特别是在中国,胃癌是癌症相关死亡的主要原因^[1]。尽管近年来胃癌的诊断和治疗取得了进展,但晚期胃癌患者的预后仍然很差,主要归因于大多数胃癌患者在诊断时存在转移性播散^[2]。因此,有必要寻找新的有价值的生物标志物,探讨其在胃癌发生发展中的分子机制,以改善胃癌患者的预后。

转录因子叉头框 Q1 (Forkhead box Q1, FOXQ1, 也称为 HFX1)是叉头框(Fox)转录因子超家族的成员^[3]。FOXQ1 在不同的组织如:上皮组织、淋巴系统、消化道平滑肌组织中表达,同时在发育、新陈代谢、衰老和癌症中发挥重要作用^[4]。它是一种大约 42 kDa 的蛋白,最初已被证明参与小鼠毛囊分化、原肠胚形成和粘蛋白生成^[5]。最近研究表明,FOXQ1 在许多人类癌症中的表达增加,包括食管癌、乳腺癌、结直肠癌、肝细胞癌和非小细胞肺癌,并且其表达与肿瘤的转移和不良预后相关^[6-12]。

FOXQ1 已被证明参与上皮间充质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT)的调节^[4]。在乳腺癌和非小细胞肺癌中,FOXQ1 已被证明通过调节 E- 钙粘蛋白、 β - 连环蛋白和波形蛋白的表达来促进 EMT^[9]。在肝细胞癌中,FOXQ1 被报道通过激活转录的 ZEB2 和 VersicanV1 来诱导 EMT 并增强侵袭能力^[10]。在膀胱癌中,通过敲除 FOXQ1 来逆转 EMT,从而抑制肿瘤侵袭和转移^[13]。这些研究表明,FOXQ1 在多种肿瘤的 EMT 以及随后的侵袭和转移中起重要作用。然而,到目前为止,关于 FOXQ1 在胃癌 EMT 中的作用的数据很少,除了最近的一项研究报告,FOXQ1 通过上调 Snail 的表达促进胃癌转移^[14]。然而,胃癌患者 FOXQ1 与 Snail 之间的相关性仍然知之甚少。

Snail 是一种含有锌指结构的 DNA 结合蛋白,可以通过竞争性结合上皮钙黏素启动子部位 E-box 连接序列,抑制上皮钙黏素基因的表达,从而引起上皮细胞向间质细胞表型的转变最终引起上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT),促进肿瘤侵袭转移^[15]。EMT 是肿瘤细胞侵袭、转移早期的重要启动步骤,与肿瘤细胞的原位侵袭和远处转移有着密切的关系,其诱导因子包括多种转录因子,Snail 就是其中之一^[16]。因此,本研究采用免疫组织化学方法,通过胃癌组织中 FOXQ1 和 Snail 蛋白表达的检测,来分析 FOXQ1 及 Snail 表达的相关性及其在胃癌发生、发展过程中的作用。

1 材料与方法

1.1 临床材料

收集西安交通大学第一附属医院肿瘤外科和陕西省第 215 医院肿瘤外科 2004 年至 2009 年限期手术胃癌患者的组织标本。其中男 125 例、女 53 例,年龄 25~81 岁。采用国际抗癌

联盟 p-TNM 分期系统(第 7 版)对标本进行分期, I 期 21 例, II 期 34 例, III 期 83 例, IV 期 50 例(详见表 1)。178 例患者术前均未接受新辅助或辅助化疗。本研究经西安交通大学第一附属医院伦理委员会批准,并均取得患者知情同意,符合赫尔辛基宣言。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色 胃癌组织标本中性福尔马林固定 24 h,石蜡包埋,切割为 4 mm 厚度的切片并安装在粘附载玻片上。抗原修复采用 pH6.0 柠檬酸盐缓冲液。运用链霉亲和素-过氧化物酶技术(SP-9001 金桥国际公司,中国北京),采用兔抗人 FOXQ1(1:100, bs-16175R, 北京 BIOSS 生物技术公司,中国北京)和兔抗 Snail 抗体(1:100, bs-1371R, Booson Int, 北京, 中国北京)进行免疫组织化学染色。以无关兔抗血清作为阴性对照。切片用 0.02%二氨基联苯胺(DAB)染色,苏木素复染。

1.2.2 免疫组织化学染色结果判定 通过计算免疫染色强度和恶性细胞阳性百分比,对 FOXQ1 和 Snail 的染色结果进行半定量评分。在 400 倍放大倍数下,至少在 5 个区域中确定恶性肿瘤细胞的百分比并取平均值。平均百分比得分如下:0 (0-5%);1 (6-25%);2 (26-50%);3 (51-75%) 和 4 (76-100%)。染色强度评分如下:未着色,0 分;淡黄色,1 分;棕黄色,2 分;和棕褐色,3 分。最后,通过计算染色强度与阳性细胞百分比的乘积获得染色分数,其中 ≤ 5 定义为低表达, ≥ 6 定义为高表达。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 软件包(版本 16.0, 美国,伊利诺伊州,芝加哥)进行统计分析。总体生存期定义为从手术日期到最后一次随访或因任何原因死亡的时间。 χ^2 检验用于分析 FOXQ1 与 Snail 表达之间的相关性及其与临床参数的相关性。使用 Kaplan-Meier 方法计算生存曲线,并使用对数秩检验进行比较。对于多变量分析,使用 Cox 比例风险模型分析了预后因素。如果 $P < 0.05$,则认为结果具有统计学意义。

2 结果

2.1 FOXQ1 和 Snail 在胃癌组织中的表达

所有 GC 组织和对应的相邻癌组织均检测到 FOXQ1 和 Snail 的表达。FOXQ1 和 Snail 的免疫组织化学染色如图 1 所示。在 178 个胃癌组织中,FOXQ1 的高表达 103 例(占比 57.8%), Snail 高表达 87 例(占比 48.9%);其中,FOXQ1 及 Snail 均高表达 76 例(占比 42.7%),64 例(占比 36.0%)均低表达。

2.2 FOXQ1 和 Snail 表达与胃癌临床病理特征的关系

胃癌组织中 FOXQ1 的高表达与 pTNM 分期($P < 0.001$), 浸润深度($P < 0.001$), 淋巴结转移($P < 0.001$), 远处转移($P = 0.001$), 分化程度($P = 0.002$)和肿瘤直径($P = 0.001$)密切相关,结果具有统计学差异,但与患者的性别($P = 0.580$), 年龄($P = 0.428$)和 Borrmann 类型($P = 0.138$)无明显相关性,无统计学差异。Snail 在胃癌组织中的高表达与 pTNM 分期($P < 0.001$), 浸

浸润深度 ($P<0.001$), 淋巴结转移 ($P<0.001$), 远处转移 ($P=0.001$), Borrmann 类型 ($P=0.016$), 分化程度 ($P=0.037$) 和肿瘤直径 ($P<0.001$) 密切相关, 结果具有统计学差异, 但与患者的性别 ($P=0.053$) 和年龄 ($P=0.074$) 无相关性, 无统计学差异。如表 1。

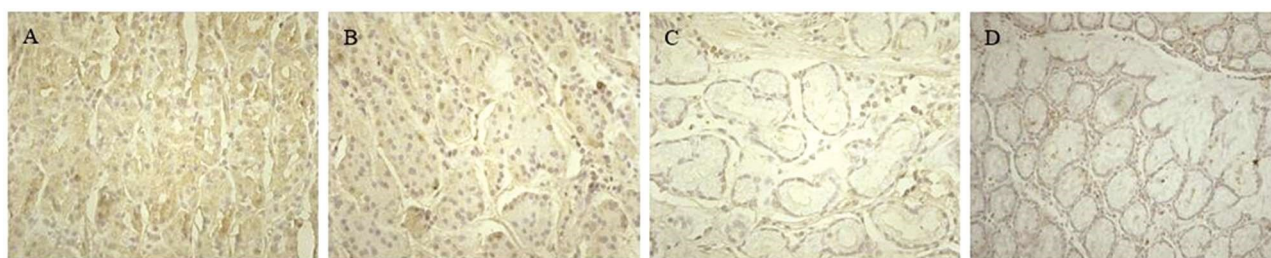


图 1 免疫组织化学方法(DAB,400)检测胃癌组织和癌旁组织中 FOXQ1 和 Snail 的表达

Fig.1 Immunohistochemical method (DAB,400) to detect the expression of FOXQ1 and Snail in gastric cancer and paracancerous tissues

A. 胃癌组织中 FOXQ1 强阳性表达; B. 胃癌组织中 Snail 强阳性表达; C. 癌旁组织中 FOXQ1 弱表达; D. 癌旁组织中 Snail 弱表达

A. FOXQ1 was strongly positive in gastric cancer; B. Snail was strongly positive in gastric cancer; C. FOXQ1 was weakly expressed in paracancerous tissues, and D. Snail was weakly expressed in paracancerous tissues

表 1 FOXQ1 和 Snail 表达与胃癌临床病理特征的关系

Table 1 Correlation of FOXQ1 and Snail expression with clinicopathologic characteristics of gastric cancer

	N	FOXQ1		P	Snail		P
		High	Low		High	Low	
Gender				0.580			0.053
male	125	74	51		67	58	
female	53	29	24		20	33	
Age				0.428			0.074
≤ 60	94	57	37		40	54	
>60	84	46	38		47	37	
TNM				0.000			0.000
I	21	5	16		0	21	
II	34	10	24		5	29	
III	83	56	27		53	30	
IV	40	32	8		29	11	
Depth of invasion				0.000			0.000
T1	16	4	12		0	16	
T2	18	6	12		1	17	
T3	67	30	37		25	42	
T4	77	63	14		61	16	
Nodal involvement				0.000			0.000
N0	49	14	35		7	42	
N1	36	24	12		22	14	
N2	35	22	13		20	15	
N3	58	43	15		38	20	
Metastasis				0.001			0.001
M0	138	71	67		58	80	
M1	40	32	8		29	11	
Borrmann Type				0.138			0.016
I	22	8	14		6	16	
II	55	33	22		22	33	
III	62	36	26		34	28	
IV	39	26	13		25	14	
Differentiation				0.002			0.037
well	12	4	8		3	9	
moderate	57	25	32		23	34	

poor	109	74	35	61	48
Tumor diameter					
<3 cm	44	15	29	7	37
3 cm-5 cm	54	36	18	32	22
>5 cm	80	52	28	48	32

2.3 GC 中 FOXQ1 与 Snail 的关系

0.001), 如表 2。

FOXQ1 高表达与 Snail 异常表达呈正相关 ($r=60.705, P<$

表 2 FOXQ1 与 Snail 的相关性

Table 2 The association between FOXQ1 and Snail

		FOXQ1		r	P
		High	Low		
Snail	High	76	11	0.584	0.000
	Low	27	64		

2.4 FOXQ1 和 Snail 的表达与临床参数的关系

FOXQ1 和 Snail 高表达患者的预后比低表达患者更差 ($P<0.001$), 如图 2 和表 3。单因素分析显示, FOXQ1 表达 ($P<0.001$), Snail 表达 ($P<0.001$)、肿瘤 pTNM 分期 ($P<0.001$)、浸润深度 ($P=0.002$)、淋巴结转移 ($P<0.001$)、远处转移 ($P<$

0.001) 和肿瘤直径 ($P=0.005$) 分别与患者 5 年总生存期 (overall survival, OS) 显著相关, 具有统计学意义。多变量 COX 分析显示, FOXQ1 (HR 2.621, 95%CI 1.571-4.374, $P<0.001$)、Snail (HR 2.925, 95% CI 1.767-4.841, $P<0.001$) 和淋巴结转移 (HR 1.345, 95%CI 1.130-1.601, $P=0.001$) 是胃癌的独立预后因素。

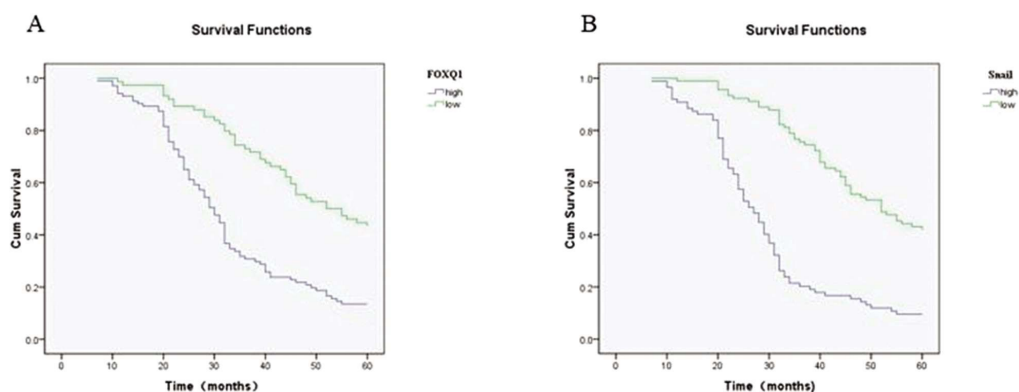


图 2 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig. 2 Kaplan-Meier survival curve

A. FOXQ1 表达与胃癌预后关系; B. Snail 表达与胃癌预后关系

A. the relationship between the expression of FOXQ1 and the prognosis of gastric cancer; B. the relationship between the expression of Snail and the prognosis of gastric cancer

表 3 单变量和多变量 Cox 风险模型分析

Table 3 Univariate and multivariate COX risk model

	Univariate		P	Multivariate		P
	HR	95%CI		HR	95%CI	
FOXQ1	3.763	2.613-5.420	<0.001	2.621	1.571-4.374	<0.001
Snail	3.586	2.497-5.150	<0.001	2.925	1.767-4.841	<0.001
Gender	1.070	0.735-1.557	0.725			
Age	1.279	0.906-1.806	0.161			
TNM	1.751	1.415-2.168	<0.001			
Depth of invasion	1.452	1.184-1.782	<0.001	0.751	0.580-0.973	0.030
Nodal involvement	1.469	1.263-1.708	<0.001	1.345	1.130-1.601	0.001
Metastasis	2.594	1.761-3.820	<0.001			
Borrmann type	1.167	0.971-1.403	0.100			
Differentiation	1.350	1.009-1.807	0.043			
Tumor diameter	1.369	1.101-1.702	0.005			

3 讨论

FOXQ1 在各种人类癌症组织和细胞系中,包括食管癌、乳腺癌、结直肠癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌和胃癌^[6-12]等过表达和/或高度激活^[17]。EMT 在癌细胞侵袭和转移中起重要作用^[18]。在 EMT 过程中,上皮肿瘤细胞通过改变它们的形态和最重要的迁移能力来获得间质特性,这使得它们能够浸润周围组织并转移到远处^[19]。这些上皮性肿瘤细胞表达间充质标志物,如波形蛋白、Slug、Snail、纤维连接蛋白、锌指 E 盒结合同源框 1 (ZEB1)、ZEB2 和平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle action, SMA)^[20]。2011 年,Zhang 等首次报道 FOXQ1 通过转化生长因子- β 1 促进乳腺癌内皮细胞侵袭和转移^[21]。此后研究表明,FOXQ1 在上皮性癌细胞株中的增强表达不仅引起上皮细胞到间充质细胞的形态学变化,而且还获得了干细胞样特性和对化疗诱导的凋亡的抵抗力,其机制是上皮调节因子 E-cadherin 的转录失活^[6]。在非小细胞肺癌中,FOXQ1 被报道是通过 EMT 诱导的一个预后因子^[9]。在乳腺癌、膀胱癌、宫颈癌和胃癌中发现靶向 FOXO1 通过逆转 EMT 可抑制侵袭和转移^[7,13,22,23]。在肝细胞癌中,FOXQ1 被证明通过反式激活 ZEB2 和 VersicanV1 来诱导 EMT 和促进转移^[10]。在 HeLa 细胞和大肠癌细胞中,已经报道了与 Zhang 等相似的结果,即 FOXQ1 通过转化生长因子- β 1 促进子宫内膜转移和转移^[24]。最近研究表明,PDGFR α 、 α 和 β 在介导 FOXQ1 介导的乳腺癌干细胞分化和化疗耐药中起重要作用。

在胃癌中,FOXQ1 的表达与 EMT 因子之间的相关性尚未见报道。1998 年首次报道 FOXQ1 在成人胃中表达^[25]。此后,2000 年和 2001 年的两项研究得到了相同的结果:FOXQ1 在胃上皮细胞层表达^[26,27]。直到 2008 年,FOXQ1 在胃中的作用才被阐明。2008 年,有研究表明 FOXQ1 基因缺陷小鼠的胃酸分泌受损^[28]。同时,其他小组的一项研究报告了 FOXQ1 可控制小鼠胃表面粘液细胞的粘蛋白基因表达和颗粒含量^[29]。Liang 等人首先研究了 FOXQ1 在胃癌中的表达,结果显示 FOXQ1 在胃癌中过度表达,同时其表达情况是胃癌患者的预后标志^[12]。但是,FOXQ1 在胃癌中的细胞和生物学功能尚未阐明。最近的一项研究表明,FOXQ1 是 MIR-1271 抑制细胞增殖、侵袭和 EMT 的靶点^[23],提示 FOXQ1 参与了胃癌细胞的增殖、侵袭和 EMT,同时有研究显示 FOXQ1 通过上调 Snail 基因促进胃癌转移^[14]。然而,胃癌患者 FOXQ1 与 Snail 之间的相关性仍然知之甚少。Snail 作为 EMT 的代表性指标^[30],通过研究 FOXQ1 与 Snail 之间的相关性,进一步探索 FOXQ1 是否可以促进 EMT。

本研究对 178 例胃癌组织中 FOXQ1 和 Snail 的表达进行了研究,结果显示 FOXQ1 的表达率为 57.8%,Snail 的表达率为 48.9%。FOXQ1 表达与 Snail 呈正相关($r=60.705, P<0.001$)。FOXQ1 的高表达与 pTNM 分期、浸润深度、淋巴结转移、分化程度和肿瘤直径密切相关;Snail 的高表达与 pTNM 分期、浸润深度、淋巴结转移、Borrmann 分型、分化程度及肿瘤直径密切相关;FOXQ1 和 Snail 的高表达均与胃癌预后不良相关。单因素分析显示 FOXQ1、Snail、pTNM 分期、浸润深度、淋巴结转移、肿瘤直径均与 5 年 OS 显著相关。多因素 COX 分析结果显示,FOXQ1 (HR 2.621, 95% CI 1.571~4.374, $P<0.001$)、Snail

(HR 2.925, 95% CI 1.767~4.841, $P<0.001$) 和淋巴结转移 (HR 1.345, 95% CI 1.130~1.601, $P=0.001$) 是胃癌的独立预后因素。

4 结论

综上所述,FOXQ1 的表达与 Snail 的表达相关,并影响胃癌患者的预后。我们的结果与最近报道的 FOXQ1 通过上调 Snail 的表达促进胃癌转移是一致的^[26]。本研究提示 FOXQ1 在 GC EMT 中起作用,但 FOXQ1 与 Snail 在胃癌 EMT 和转移过程中的信号转导途径有待进一步研究。

参考文献 (References)

- [1] Chen W, Zheng R, Zeng H, et al. Annual report on status of cancer in China, 2011[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 027(1): 2-12
- [2] Yu G, Wang J, Chen Y, et al. Overexpression of Phosphorylated Mamalian Target of Rapamycin Predicts Lymph Node Metastasis and Prognosis of Chinese Patients with Gastric Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(5): 1821-1829
- [3] Myatt SS, Lam W F. The emerging roles of forkhead box (Fox) proteins in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(11): 847-859
- [4] Feuerborn A, Srivastava P K, S. Küffer, et al. The Forkhead factor FoxQ1 influences epithelial differentiation [J]. J Cell Physiol, 2011, 226(3): 710-719
- [5] Hong H K, Noveroske J K, Heaton D J, et al. The winged helix/forkhead transcription factor Foxq1 regulates differentiation of hair in satin mice[J]. Genesis, 2001, 29(4): 163-171
- [6] Qiao Y, Jiang X, Lee S T, et al. FOXQ1 Regulates Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Cancers [J]. Cancer Res, 2011, 71(8): 3076-3086
- [7] Anuradha, Sehrawat, Su-Hyeong, et al. Suppression of FOXQ1 in benzyl isothiocyanate-mediated inhibition of epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer cells [J]. Carcinogenesis, 2013, 34(4): 864-873
- [8] Kaneda H, Arai T, Tanaka K, et al. FOXQ1 Is Overexpressed in Colorectal Cancer and Enhances Tumorigenicity and Tumor Growth[J]. Cancer Res, 2010, 70(5): 2053-2063
- [9] Feng J, Zhang X, Zhu H, et al. FoxQ1 Overexpression Influences Poor Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer, Associates with the Phenomenon of EMT[J]. Plos One, 2012, 7(6): e39937
- [10] Xia L, Huang W, Tian D, et al. Forkhead box Q1 promotes hepatocellular carcinoma metastasis by transactivating ZEB2 and VersicanV1 expression[J]. Hepatology, 2014, 59(3): 958-973
- [11] Pei Y, Wang P, Liu H, et al. FOXQ1 promotes esophageal cancer proliferation and metastasis by negatively modulating CDH1[J]. Biomed Pharmacother, 2015, 74(5): 89-94
- [12] Liang S H, Yan X Z, Wang B L, et al. Increased expression of FOXQ1 is a prognostic marker for patients with gastric cancer[J]. Tumor Biol, 2013, 34(5): 2605-2609
- [13] Pang, Zili. Short hairpin RNA targeting FOXQ1 inhibits invasion and metastasis via the reversal of epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer[J]. Int J Oncol, 2013, 42(4): 1271-1278
- [14] Zhang J, Liu Y, Zhang J, et al. FOXQ1 promotes gastric cancer metastasis through upregulation of Snail[J]. Oncology Reports, Oncol Rep, 2016, 35(6): 3607-3613

- [15] Villarejo A, Cortes-Cabrera A, Molina-Ortiz P, et al. Differential Role of Snail1 and Snail2 Zinc Fingers in E-cadherin Repression and Epithelial to Mesenchymal Transition[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(2): 930-941
- [16] Craene B D, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(2): 97-110
- [17] Li Y, Zhang Y, Yao Z, et al. Forkhead box Q1: A key player in the pathogenesis of tumors (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(1): 51-58
- [18] Huang J, Xiao D, Li G, et al. EphA2 promotes epithelial-mesenchymal transition through the Wnt/ β -catenin pathway in gastric cancer cells[J]. *Oncogene*, 2014, 33(21): 2737-2747
- [19] Kalluri R, Weinberg R A. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1420-1428
- [20] Zhang J, Yao H, Song G, et al. Regulation of epithelial-mesenchymal transition by tumor-associated macrophages in cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(10): 1699-1711
- [21] Zhang H, Meng F, Liu G, et al. Forkhead Transcription Factor Foxq1 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition and Breast Cancer Metastasis[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(4): 1292-1301
- [22] Zhang M, Xu Q, Yan S, et al. Suppression of forkhead box Q1 by microRNA-506 represses the proliferation and epithelial-mesenchymal transition of cervical cancer cells [J]. *Oncol Reps*, 2016, 35 (5): 3106-3114
- [23] Xiang XJ, Deng J, Liu YW, et al. MiR-1271 Inhibits Cell Proliferation, Invasion and EMT in Gastric Cancer by Targeting FOXQ1 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(4): 1382-1394
- [24] Fan D M, Feng X S, Qi P W, et al. Forkhead factor FOXQ1 promotes TGF- β 1 expression and induces epithelial-mesenchymal transition[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 397(1-2): 179-186
- [25] Frank S, Zoll B. Mouse HNF-3/ fork head Homolog-1-Like Gene: Structure, Chromosomal Location, and Expression in Adult and Embryonic Kidney[J]. *DNA Cell Biol*, 1998, 17(8): 679-688
- [26] Hoggatt A M, Kriegel A M, Smith A F, et al. Hepatocyte Nuclear Factor-3 Homologue 1 (HFH-1) Represses Transcription of Smooth Muscle-specific Genes[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(40): 31162-31170
- [27] Bieller A, Pasche B, Frank S, et al. Isolation and characterization of the human forkhead gene FOXQ1 [J]. *DNA Cell Biol*, 2001, 20(9): 555-561
- [28] Goering W, Adham I M, Pasche B, et al. Impairment of gastric acid secretion and increase of embryonic lethality in Foxq1-deficient mice [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2008, 121(2): 88-95
- [29] Verzi M P, Khan A H, Ito S, et al. Transcription Factor Foxq1 Controls Mucin Gene Expression and Granule Content in Mouse Stomach Surface Mucous Cells[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(2): 591-600
- [30] Wu Y, Zhou BP. Snail: More than EMT [J]. *Cell Adh Migr*, 2010, 4 (2): 199-203

(上接第 3694 页)

- [19] Park YR, Lee SW, Kim Y, et al. Endometrial thickness cut-off value by transvaginal ultrasonography for screening of endometrial pathology in premenopausal and postmenopausal women [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2019, 62(6): 445-453
- [20] Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, et al. Chronic Endometritis, a Common Disease Hidden Behind Endometrial Polyps in Premenopausal Women: First Evidence From a Case-Control Study[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019, 26(7): 1346-1350
- [21] Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen[J]. *Yonsei Med J*, 2020, 61(4): 317-322
- [22] 张蓉, 马如霞, 冯洁. 宫腔镜下子宫内膜息肉切除术联合孕激素治疗子宫内膜息肉效果分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(10): 1083-1085
- [23] Meaidi A, Kuhr Skals R, Alexander Gerds T, et al. Decline in Danish use of oral tranexamic acid with increasing use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: a nationwide drug utilization study[J]. *Contraception*, 2020, 101(5): 321-326
- [24] Li L, Leng J, Jia S, et al. Treatment of symptomatic adenomyosis with the levonorgestrel-releasing intrauterine system [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 146(3): 357-363
- [25] Depypere HT, Stanczyk FZ, Croubels S, et al. Breast levonorgestrel concentrations in women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system[J]. *Contraception*, 2019, 100(4): 299-301
- [26] Sletten ET, Arnes M, Vereide AB, et al. Intrauterine Progestin Therapy as a New Approach to Premalignant Endometrial Polyps: A Prospective Observational Study[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(9): 4897-4903
- [27] Cohen MA, Simmons KB, Edelman AB, et al. Tamoxifen for the prevention of unscheduled bleeding in new users of the levonorgestrel 52-mg intrauterine system: a randomized controlled trial [J]. *Contraception*, 2019, 100(5): 391-396
- [28] 李翠梅, 江震钦. 左炔诺孕酮宫内缓释系统辅助宫腔镜子宫内膜息肉切除术治疗子宫内膜息肉临床分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(8): 1289-1291
- [29] Chen BA, Eisenberg DL, Schreiber CA, et al. Bleeding changes after levonorgestrel 52-mg intrauterine system insertion for contraception in women with self-reported heavy menstrual bleeding [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 222(4S): S888.e1-S888.e6
- [30] 马鸿云, 马燕琼, 杨伟, 等. 宫腔镜电切术联合左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗早期子宫内膜癌及子宫内膜不典型增生的临床分析 [J]. *中华全科医学*, 2020, 18(1): 82-84, 138