

FOXQ1 与 E - cadherin 蛋白在口腔鳞癌中的表达及临床意义

闫 冰 朴松林 杨海燕 元冬梅 沈禹辰 李吉辰

摘 要 目的 探讨叉头框蛋白 Q1 (forkhead box Q1, FOXQ1) 和上皮钙黏蛋白 (epithelial cadherin, E - cadherin) 在口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 中的表达情况及其临床意义。**方法** 应用免疫组化法检测 69 例口腔鳞癌组织和 32 例正常口腔黏膜组织中 FOXQ1 与 E - cadherin 的表达情况, 并分析二者与口腔鳞癌临床病理参数的关系及二者的相关性。**结果** 口腔鳞癌组织中 FOXQ1 的阳性表达率高于正常口腔黏膜组织 ($P < 0.05$), E - cadherin 的阳性表达率低于正常口腔黏膜组织 ($P < 0.05$); FOXQ1 和 E - cadherin 的表达水平与肿瘤的分化程度及临床分期密切相关, 而与患者的年龄、性别、吸烟史及肿瘤直径无明显相关性; 口腔鳞癌组织中 FOXQ1 与 E - cadherin 的表达呈负相关 ($r = -0.250, P < 0.01$)。**结论** FOXQ1 与 E - cadherin 在口腔鳞癌发展过程中起作用, 联合检测二者对口腔鳞癌的早期诊断及预后有一定的临床参考价值。

关键词 口腔鳞状细胞癌 FOXQ1 E - cadherin 上皮 - 间充质转化

中图分类号 R78

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.10.022

Expressions and Clinical Significances of FOXQ1 and E - cadherin in Oral Squamous Cell Carcinoma. Yan Bing, Piao Songlin, Yang Haiyan, et al. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The Affiliated Hospital of Stomatology, Harbin Medical University, Heilongjiang 150000, China

Abstract Objective To explore the expressions and clinical significances of fork - head box Q1 (FOXQ1) and epithelial cadherin (E - cadherin) in the Oral squamous cell carcinoma (OSCC). **Methods** The expression of FOXQ1 and E - cadherin in 69 cases of Oral squamous cell carcinoma (OSCC) and 32 cases of Normal oral mucosa were detected by immunohistochemical method, and χ^2 test and Spearman method were used to analyze the relationship between the clinicopathologic parameters of Oral squamous cell carcinoma and the correlation between them. **Results** Positive expression rate of FOXQ1 was higher than that of Normal oral mucosa ($P < 0.05$), and positive expression rate of E - cadherin was lower than that of Normal oral mucosa ($P < 0.05$). The expression levels of FOXQ1 and E - cadherin were closely correlated with the degree of tumor differentiation and clinical stage, but not significantly correlated with the age, sex, smoking history and tumor size of patients. There was a negative correlation between FOXQ1 and E - cadherin expression in Oral squamous cell carcinoma ($r = -0.250, P < 0.01$). **Conclusion** The high expression level of FOXQ1 and the low expression level of E - cadherin play a role in the occurrence, development and metastasis of Oral squamous cell carcinoma, and the combined detection of FOXQ1 and E - cadherin has a certain clinical reference value for the early diagnosis and prognosis of Oral squamous cell carcinoma.

Key words Oral squamous cell carcinoma; FOXQ1; E - cadherin; Epithelial - mesenchymal transformation

口腔颌面部恶性肿瘤是全球范围内 10 种最常见的肿瘤之一, 其中以口腔鳞状细胞癌所占比例最高, 约为 90% 以上^[1]。在过去的几十年里, 口腔鳞癌的发生率呈明显的上升趋势^[2]。转录因子叉头框 Q1 (forkhead box Q1, FOXQ1) 广泛存在于人体的多种组

织和器官, 具有促进上皮分化、参与细胞周期调节等多种生理功能, 并与人类肿瘤的发生、发展和转移关系密切, 但目前 FOXQ1 在口腔鳞癌中的表达情况及作用尚未明确^[3]。上皮钙黏蛋白 (epithelial cadherin, E - cadherin) 目前被公认为是一类抑癌因子, 其表达水平降低或缺失可作为肿瘤细胞出现上皮 - 间质转化 (EMT) 的一个关键性特征, 与多种肿瘤的侵袭与转移具有相关性^[4]。本研究通过免疫组化染色法检测 FOXQ1 和 E - cadherin 的表达情况, 分析两者之间的相关性, 探究两者在口腔鳞癌中的作用及临床意义。

基金项目: 黑龙江省教育厅科学技术研究指导项目 (10553042); 黑龙江省教育厅科学技术研究基金资助项目 (面上项目) (12541273)

作者单位: 150000 哈尔滨医科大学附属口腔医院口腔颌面外科一科

通讯作者: 李吉辰, 教授, 硕士生导师, 电子信箱: lijichen@163.com

对象与方法

1. 实验对象:收集 2013 年 4 月~2016 年 10 月间哈尔滨医科大学第一临床医学院病理科已确诊的口腔鳞癌组织石蜡标本作为研究对象。根据 WHO 病例分型,其中高分化口腔鳞癌 51 例,中、低分化口腔鳞癌 18 例,共 69 例,其中,男性 39 例,女性 30 例,患者年龄 38~80 岁,中位年龄为 57 岁。根据国际抗癌联盟(UICC)制定的 TNM 分类分期标准(2010)对临床分期进行分类:I~II 期 46 例,III~IV 期 23 例。纳入本研究中的所有口腔鳞癌患者均已行手术治疗,且术前均未接受过放、化疗等相关治疗。从口腔颌面外科手术切取的唇、舌、牙龈、颊部及口底来源共 32 例正常口腔黏膜组织石蜡标本作为对照组。两组常规资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本实验已获得患者及家属的知情同意。

2. 主要试剂:FOXQ1 兔抗人多克隆抗体、E-cadherin 兔抗人多克隆抗体、免疫组化试剂盒以及 DAB 显色剂盒等均购自北京博奥森生物技术有限公司。

3. 实验方法:本实验应用 SP 方法,所有标本按 4 μ m 厚度作连续切片。将组织石蜡切片置于 67 $^{\circ}$ C 烤箱中烤 90min,脱蜡,PBS 冲洗 3min $\times$ 3 次。放置于 3% H_2O_2 室温下孵育 10min,PBS 冲洗 3min $\times$ 3 次。PBS 浸泡 5min。将切片浸泡于 EDTA 缓冲液,高压蒸汽锅行抗原修复,待压力锅喷气时,计时 3min 后于室温下自然冷却。PBS 冲洗 5min $\times$ 3 次。滴加 FOXQ1 多克隆抗体(1:100)及 E-cadherin 多克隆抗体(1:100),于 4 $^{\circ}$ C 恒温环境下过夜,蒸馏水冲洗 5min 后,PBS 冲洗 3min $\times$ 3 次;滴加二抗工作液,37 $^{\circ}$ C 孵育

30min;蒸馏水冲洗 3min 后,PBS 冲洗 3min $\times$ 3 次;DAB 试剂盒显色,蒸馏水冲洗终止显色反应。苏木精复染,蒸馏水充分冲洗,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,封片。

4. 结果判读:FOXQ1 在口腔鳞癌组织中的阳性表达为细胞质被染出棕黄色颗粒,少量细胞核中表达。E-cadherin 在正常口腔黏膜组织中的阳性表达为细胞膜与胞质被染出棕黄色颗粒。每张切片高倍镜下($\times 400$)随机观察 5 个不重叠视野,每个视野各计 200 个细胞。采用双盲法,根据阳性肿瘤细胞率进行半定量分析,阳性细胞率以 $\leq 10\%$ 、 $10\% \sim 50\%$ (含)、 $50\% \sim 80\%$ 、 $\geq 80\%$ 分别记为 0、1、2、3 分;根据染色程度进行评分:无染色、浅黄色、棕黄色、棕褐色分别记为 0、1、2、3 分;结果按两者的得分之积来判定结果: <3 分计为阴性(-), ≥ 3 分计为阳性(+).

5. 统计学方法:应用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析,采用 χ^2 检验处理计数资料,Spearman 法行等级相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. FOXQ1 与 E-cadherin 在口腔鳞癌及正常口腔黏膜组织中的表达比较:FOXQ1 在口腔鳞癌中的表达位置主要为细胞质,可见癌细胞被染成棕黄色至棕褐色,少见细胞核表达,而在正常口腔黏膜组织中表现为表达减少甚至缺失。E-cadherin 在正常口腔黏膜组织中的表达位置主要为细胞膜与细胞质中,亦都被染成棕色,而在口腔鳞癌组织中低表达或不表达(图 1)。FOXQ1 在口腔鳞癌组织中阳性表达率为

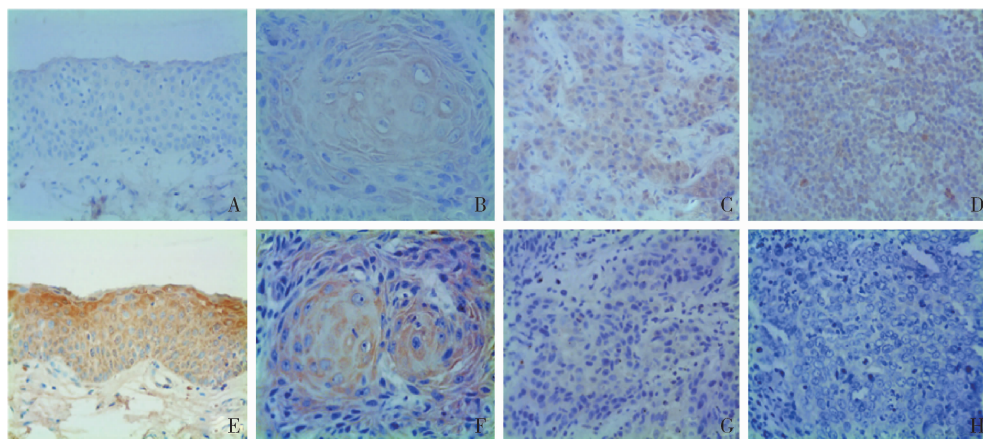


图 1 FOXQ1 和 E-cadherin 在口腔鳞癌及正常口腔黏膜组织中的表达比较($\times 400$)

A. FOXQ1 在正常口腔黏膜组织中的表达;B. FOXQ1 在高分化口腔鳞癌组织中的表达;C. FOXQ1 在中分化口腔鳞癌组织中的表达;D. FOXQ1 在低分化口腔鳞癌组织中的表达;E. E-cadherin 在正常口腔黏膜组织中的表达;F. E-cadherin 在高分化口腔鳞癌组织中的表达;G. E-cadherin 在中分化口腔鳞癌组织中的表达;H. E-cadherin 在低分化口腔鳞癌组织中的表达

71.01% (49/69), E - cadherin 则为 27.53% (19/69), 正常口腔黏膜组织中阳性表达率分别为 18.75% (6/32)、84.37% (27/32), 两者间比较差异有统计学意义($P < 0.01$), 详见表 1。

表 1 FOXQ1 与 E - cadherin 在口腔鳞癌及正常口腔黏膜组织中的表达

组别	n	FOXQ1		阳性率(%)	E - cadherin		阳性率(%)
		阳性(+)	阴性(-)		阳性(+)	阴性(-)	
口腔鳞癌组织	69	49	20	71.01	19	50	27.53
正常口腔黏膜组织	32	6	26	18.75 *	27	5	84.37 *

与正常口腔黏膜组织比较, * $P < 0.01$

2. 口腔鳞癌组织中 FOXQ1 及 E - cadherin 的表达与临床病理参数的关系: 在口腔鳞癌组织中, FOXQ1 的表达与患者的年龄、性别、吸烟史及肿瘤直径无明显相关性($P > 0.05$), 与口腔鳞癌的组织分化程度及 TNM 分期呈正相关($P < 0.05$), E - cadherin 的表达与上述结论一致, 详见表 2。

表 2 FOXQ1 与 E - cadherin 的表达与口腔鳞癌临床病理参数的关系

项目	n	FOXQ1				E - cadherin			
		+	-	χ^2	P	+	-	χ^2	P
性别									
男性	39	31	8	3.128	0.067	10	29	0.161	0.446
女性	30	18	12			9	21		
年龄(岁)									
≤55	31	22	9	0.001	0.601	7	24	0.693	0.289
>55	38	27	11			12	26		
吸烟									
是	28	21	7	0.364	0.372	8	20	0.025	0.543
否	41	28	13			11	30		
分化程度									
高分化	51	34	17	5.324	0.017	18	33	5.897	0.020
中/低分化	18	17	1			1	17		
肿瘤直径(cm)									
≤4	43	31	12	0.064	0.504	13	30	0.416	0.361
>4	26	18	8			6	20		
临床分期									
I ~ II	46	27	19	10.174	0.000	17	39	4.188	0.034
III ~ IV	23	22	1			2	21		

3. 口腔鳞癌组织中 FOXQ1 与 E - cadherin 表达的相关性: FOXQ1 阳性表达的 49 例口腔鳞癌组织标本中, E - cadherin 阳性表达为 10 例, 阴性表达为 39 例; FOXQ1 阴性表达的 20 例口腔鳞癌组织标本中, E - cadherin 阳性表达为 9 例, 阴性表达为 11 例。以 Spearman 法行等级相关性分析, 口腔鳞癌组织中 FOXQ1 与 E - cadherin 的表达呈明显负相关($r = -0.250, P < 0.05$), 详见表 3。

讨 论

FOXQ1 属于叉头框(forkhead box, FOX)转录因子家族中的一员。FOXQ1 基因位于人类染色体 6p25.3, 由 2319 个碱基对(bp)组成, FOXQ1 蛋白含

表 3 FOXQ1 与 E - cadherin 在口腔鳞癌组织中表达的相关性

E - cadherin	FOXQ1		总计	χ^2	r	P
	阳性(+)	阴性(-)				
阳性(+)	10	9	19	4.305	-0.250	0.038
阴性(-)	39	11	50			
总计	49	20	69			

有 403 个功能氨基酸^[11]。FOXQ1 通过作用于靶基因启动子区域的 GC 盒等核心元件, 影响基因转录从而发挥生物学效应。以往的研究证实 FOXQ1 的过度表达与肝细胞癌、肺癌、胃癌、结肠癌、宫颈癌和食管鳞癌等多种癌症的不良预后和远处转移密切相关^[12~17]。

Gao 等^[18]以 FOXQ1 高表达的人卵巢癌细胞系 SK-OV3 为模型,利用 shRNA 敲除方法沉默 FOXQ1 的表达后发现细胞周期调节因子的表达受到影响,并使上皮细胞标志物上调、间充质细胞标志物下调,导致其肿瘤细胞生长周期出现减缓现象,从而抑制细胞增殖,减少细胞运动与侵袭,这些结果提示 FOXQ1 的表达对维持卵巢癌细胞的增殖、运动、侵袭和 EMT 是必不可少的。

Zhang 等^[19]和 Fan 等^[20]研究发现,FOXQ1 的异位表达促进了细胞在体外的迁移和侵袭,增强了乳腺上皮细胞在体内的肺转移,并触发了明显的 EMT,其作用机制可能为 FOXQ1 蛋白直接作用于 E-cadherin 的启动子区域,从而抑制 E-cadherin 的表达,并参与了 TGF- β 1 诱导的 EMT 过程。Qiao 等^[21]研究发现 FOXQ1 在多种结肠癌细胞株中的异位表达不仅能诱导 EMT 的发生,并能诱导这些细胞产生化疗药物耐药性。Zhan 等^[22]研究结果显示,FOXQ1 在胰腺癌组织中的表达上调,其主要在胰腺癌细胞质中表达,在细胞核中表达较少。胰腺癌组织中 FOXQ1 表达水平显著高于癌旁组织,并与肿瘤分化程度呈正相关,这也与笔者的实验结果相一致。本研究中 FOXQ1 在口腔鳞癌组的阳性表达率与对照组差异有统计学意义(71.01%、18.75%, $P < 0.01$),初步推断 FOXQ1 在口腔鳞癌中扮演着重要角色。FOXQ1 与口腔鳞癌的组织分化程度及 TNM 分期相关则提示其在口腔癌的发展中起到一定作用。

肿瘤细胞向远处器官转移是人类肿瘤最常见的死亡原因。上皮-间充质转化(EMT)是一个促进细胞迁移和侵袭的动态过程。上皮细胞可丧失极性转化为间质细胞表型,细胞黏附性连接中断,从而使肿瘤细胞具备了迁移和侵袭能力,引起肿瘤的远处转移^[5]。因此,EMT 相关转移是肿瘤研究的一个重要领域。E-cadherin 是一类钙依赖性跨膜糖蛋白,其 N-端位于细胞外而 C-端位于细胞内,其编码基因(CDH1)位于人类染色体 6q22.1^[6,7]。E-cadherin 可以介导同种上皮细胞之间的黏附作用,起着维持上皮组织结构完整的重要作用^[8]。如果 E-cadherin 在组织中失活或是表达水平降低,细胞间的黏附力会明显下降,进而有利于肿瘤细胞的侵袭与转移。反之,若 E-cadherin 在组织中的表达水平升高可增强细胞间的黏附,肿瘤细胞的侵袭力被减弱,抑制其浸润转移^[9]。EMT 的一个标志性特征是 E-cadherin 的表达抑制,E-cadherin 也被认为是 EMT 的关键开

关^[10]。本研究中 E-cadherin 在正常黏膜组织中的阳性表达率为 84.37%,但仅有 27.53% 口腔鳞癌标本呈阳性表达,两者之间比较差异有统计学意义($P < 0.01$),提示 E-cadherin 与口腔鳞癌的侵袭与转移有关。

综上所述,在口腔鳞癌的发病过程中,FOXQ1 呈高表达水平,而 E-cadherin 的表达情况则呈相反趋势,二者呈明显负相关($r = -0.250$, $P < 0.05$),FOXQ1 与 E-cadherin 共同参与口腔鳞癌的发展和转移。因此,FOXQ1 与 E-cadherin 的联合检测可作为口腔鳞癌早期诊断及判断预后的生物学指标,FOXQ1 有望成为口腔鳞癌治疗的新靶点。但 FOXQ1 和 E-cadherin 二者在口腔鳞癌中的作用机制尚需开展进一步探究。

参考文献

- 1 陈新. 口腔鳞状细胞癌现状[J]. 口腔医学, 2017, 37(5): 462-465
- 2 Chi AC, Day TA, Neville BW, *et al.* Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—an update[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(5): 401-421
- 3 吴红雁, 范方田, 刘兆国, 等. 转录因子叉头框 Q1 与肿瘤相关性的研究进展[J]. 肿瘤, 2014, 34(7): 662-667
- 4 Heldin CH, Vanlandewijck M, Moustakas A, *et al.* Regulation of EMT by TGF β in cancer[J]. FEBS Lett, 2012, 586(14): 1959-1970
- 5 Li J, Song Y, Wang Y, *et al.* MicroRNA-148a suppresses epithelial-to-mesenchymal transition by targeting ROCK1 in non-small cell lung cancer cells[J]. Mol Cell Biochem, 2013, 380(1-2): 277-282
- 6 Pieters T, van Roy F. Role of cell-cell adhesion complexes in embryonic stem cell biology[J]. J Cell Sci, 2014, 127(Pt 12): 2603-2613
- 7 van Roy F. Beyond E-cadherin: roles of other cadherin superfamily members in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(2): 121-134
- 8 Bhatt T, Rizvi A, Batta SP, *et al.* Signaling and mechanical roles of E-cadherin[J]. Cell Commun Adhes, 2013, 20(6): 189-199
- 9 Brouxhon SM, Kyrkanides S, Teng X, *et al.* Soluble E-cadherin: a critical oncogene modulating receptor tyrosine kinases, MAPK and PI3K/Akt/mTOR signaling[J]. Oncogene, 2014, 33(2): 225-235
- 10 Breyer J, Gierth M, Shalekenov S, *et al.* Epithelial-mesenchymal transformation markers E-cadherin and survivin predict progression of stage pTa urothelial bladder carcinoma[J]. World J Urol, 2016, 34(5): 709-716
- 11 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
- 12 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

(下转第 112 页)

- 2 易声华,蒋宗明,陈忠华. 全身麻醉后复苏室患者术后肌松残余发生率的研究[J]. 医学研究杂志, 2014,43(6):138-141
- 3 郭智星, 郑晖, 孙莉. 全身麻醉患者在麻醉恢复室肌松残余的观察[J]. 中国医刊, 2017,52(3):54-56
- 4 Stewart PA, Liang SS, Li QS, *et al.* The impact of residual neuromuscular blockade, oversedation, and hypothermia on adverse respiratory events in a postanesthetic care unit[J]. *Anesth Analg*, 2016, 123(4):859-868
- 5 Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, *et al.* Postoperative residual neuromuscular blockade is associated with impaired clinical recovery[J]. *Anesth Analg*, 2013, 117(1):133-141
- 6 Fortier LP, McKeen D, Turner K, *et al.* The RECITE Study: a Canadian prospective, multicenter study of the incidence and severity of residual neuromuscular blockade[J]. *Anesth Analg*, 2015,121(2):366-372
- 7 周加倩, 陈锡明, 徐辉. 不同剂量新斯的明拮抗小儿罗库溴铵和维库溴铵的轻度残余肌松效应的比较[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(24):4123-4126
- 8 Naguib M, Flood P, Mcardle JJ, *et al.* Advances in neurobiology of the neuromuscular junction - Implications for the anesthesiologist[J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(1):202-231
- 9 Santafe MM, Garcia N, Lanuza MA, *et al.* Presynaptic muscarinic receptors, calcium channels, and protein kinase C modulate the functional disconnection of weak inputs at polyinnervated neonatal neuromuscular synapses[J]. *J Neurosci Res*, 2010, 87(5):1195-1206
- 10 Ginsborg BL, Jenkinson DH. Transmission of impulses from nerve to muscle[M]. Berlin: Springer Berlin Heidelberg,1976:229-364
- 11 Waud BE, Waud DR. Interaction of calcium and potassium with neuromuscular blocking agents[J]. *Bri J Anaesth*, 1980, 52(9):863-866
- 12 Ozkul Y. Influence of calcium channel blocker drugs in neuromuscular transmission[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(9):2005-2008
- 13 Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, *et al.* The comparative efficacy and safety of sugammadex and neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. A Cochrane systematic review with Meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Anaesthesia*, 2018, 73(5):631-641
- 14 李春莲, 于泳浩, 崔薇. 七氟醚对不同性别患者罗库溴铵肌松作用的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(2):133-135
- 15 李振江, 蒋晖, 马新军. 乳腺癌术前化疗对罗库溴铵肌松效应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2009, 25(11):960-961
- 16 金菊英, 杜洵松, 王彬, 等. 二氧化碳气腹对腹腔镜手术中罗库溴铵肌松效应的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 3(9):1342-1345
- 17 Unterbuchner C. Neuromuscular block and blocking agents in 2018[J]. *Turkish J Anaesthesiol Reanimat*,2018, 46(2):75-80
- 18 刘佳, 柏林. 新型肌松拮抗药舒更葡糖的研究进展[J]. 中国药房, 2017,28(5):702-706
- 19 Iwasaki H, Nemes R, Brull SJ, *et al.* Quantitative neuromuscular monitoring: current devices, new technological advances, and use in clinical practice[J]. *Curr Anesthesiol Rep*, 2018, 8(1):1-11
(收稿日期:2018-12-23)
(修回日期:2019-01-13)
- (上接第 107 页)
- 13 钟惠铃. 人非小细胞肺癌肿瘤组织中叉头框蛋白 Q1 的表达水平[J]. 临床肺科杂志,2017,22(3):523-525
- 14 Liang SH, Yan XZ, Wang BL, *et al.* Increased expression of FOXQ1 is a prognostic marker for patients with gastric cancer[J]. *Tumour Biol*,2013, 34(5):2605-2609
- 15 Weng W, Okugawa Y, Toden S, *et al.* FOXM1 and FOXQ1 are promising prognostic biomarkers and novel targets of tumor-suppressive miR-342 in human colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*,2016,22(19):4947-4957
- 16 Cui X, Zhang J, Lv J, *et al.* Prognostic value of FOXQ1 in patients with malignant solid tumors: a Meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*,2017, 10:1777-1781
- 17 姚宁华, 盖领, 黄华, 等. FoxQ1 在食管鳞状细胞癌中的表达及其与预后[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(9):1632-1636
- 18 Gao M, Wu RC, Herlinger AL, *et al.* Identification of the NAC1-regulated genes in ovarian cancer[J]. *Am J Pathol*, 2014,184(1):133-140
- 19 Zhang HJ, Meng FY, Liu G, *et al.* Forkhead transcription factor foxq1 promotes epithelial mesenchymal transition and breast cancer metastasis[J]. *Cancer Res*,2011, 71(4):1292-1301
- 20 Fan DM, Feng XS, Qi PW, *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
- 21 Qiao XY, Jiang X, Lee ST, *et al.* FOXQ1 regulates epithelial-mesenchymal transition in human cancers[J]. *Cancer Res*,2011(8):71:3076-3086
- 22 Zhan HX, Xu JW. FoxQ1 is a novel molecular target for pancreatic cancer and is associated with poor prognosis[J]. *Curr Mol Med*, 2015, 15(5):469-477
(收稿日期:2018-12-24)
(修回日期:2019-01-27)