

· Meta分析 ·

## APC基因甲基化与上消化道肿瘤发病风险关联的Meta分析

王思远<sup>1</sup>,张思懿<sup>2</sup>,王焕强<sup>1</sup>,徐济达<sup>1</sup>,王建明<sup>2</sup>,彭献镇<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学康达学院,江苏 连云港 222000;<sup>2</sup>南京医科大学公共卫生学院,江苏 南京 211166

[摘要] 目的:探讨腺瘤性结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)基因甲基化与上消化道肿瘤发病风险的关联。方法:系统检索PubMed、Web of Science、Embase、CNKI等数据库,英文检索词为“APC”“methylation”“esophageal cancer/esophagus cancer”“gastric cancer/stomach cancer”,中文检索词为APC、甲基化、食管癌、胃癌,同时辅以人工检索参考文献。检索范围为2000年1月—2018年2月。应用固定效应模型或随机效应模型计算合并OR值及其95%CI。结果:入选研究共17项,病例组共1 201例,对照组共959例,数据表现为异质性。APC甲基化与上消化道肿瘤发病关联强度较高(OR=13.24, 95%CI: 6.42~27.33,  $P < 0.001$ )。同时APC甲基化与TNM分期也存在关联(OR=3.95, 95%CI: 1.46~10.66,  $P=0.007$ )。结论:APC基因甲基化与上消化道肿瘤发病关联程度明显,应用于上消化道肿瘤早期诊断价值较大。

[关键词] APC;甲基化;上消化道肿瘤

[中图分类号] R735

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)08-1235-06

doi:10.7655/NYDXBNS20200830

## Meta-analysis of the association between APC gene methylation and the risk of upper digestive tract tumor

WANG Siyuan<sup>1</sup>, ZHANG Simin<sup>2</sup>, WANG Huanqiang<sup>1</sup>, XU Jida<sup>1</sup>, WANG Jianming<sup>2</sup>, PENG Xianzhen<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang 222000; <sup>2</sup>School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the association between methylation of adenomatous polyposis coli (APC) gene and the risk of upper digestive tract tumor. **Methods:** Relevant articles were identified using PubMed, Web of Science, Embase and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) database. We used the keywords “APC” and “methylation”, in conjunction with any of the following terms: “esophageal cancer”, “esophagus cancer”, “gastric cancer” or “stomach cancer”. References listed in the identified articles were further manually searched for additional studies. The search range was from January 2000 to February 2018. A random or fixed effect model was adopted to calculate pooled odd ratio with 95% confidence interval. **Results:** The current Meta-analysis included 17 studies with 1 201 cases and 959 controls. The significant heterogeneity was across studies. The pooled OR of APC methylation was 13.24 (95% CI: 6.42 - 27.33,  $P < 0.001$ ) for upper digestive tract tumor. A significant association was found between the hypermethylation frequency and the increased TNM stages (pooled OR: 3.95, 95% CI: 1.46-10.66,  $P=0.007$ ). **Conclusion:** The present Meta-analysis provides evidence that APC promoter methylation is associated with an increased risk in upper digestive tract tumor. Our findings underscore the clinical relevance of aberrant methylation as a promising biomarker for upper digestive tract tumor.

[Key words] APC; methylation; upper digestive tract tumor

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(08): 1235-1240]

[基金项目] 江苏省高等学校自然科学基金(17KJD330002);南京医科大学科技发展基金(2017NJMUZD141);江苏省大学生创新创业训练计划项目(201713980005X)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: xianzhenpeng@njmu.edu.cn

上消化道肿瘤(食管癌/胃癌)是消化系统常见的恶性肿瘤,严重威胁人类的生命健康。全球每年约有103万人发生胃癌,57万人发生食管癌,两种肿瘤发病顺位分别是第6位与第9位<sup>[1]</sup>。上消化道肿瘤发病比较隐匿,早期多无明显症状,一旦发现大

多数患者已是中晚期,贻误最佳治疗时期。虽然对于中晚期的上消化道肿瘤治疗措施有所进展,但此类患者5年生存率仍然较低,只有20%左右<sup>[2]</sup>。研究表明,如果能够在上消化道肿瘤早期及时切除病变组织,患者的5年生存率可大幅度提高<sup>[3]</sup>。因此,“早发现、早诊断、早治疗”对于改善患者预后、提高生存质量具有重要意义。常规的一些检测方法如脱落细胞学检查、X线、纤维食管胃镜、CT扫描,虽然可以增加患者被检出的概率,但仍然存在一定的局限性,如操作复杂、检出率低、费用高昂、创伤性大、早期病灶难以发现等<sup>[4]</sup>。

腺瘤性结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)基因,作为一种抑癌基因,在Wnt信号通路中具有拮抗作用。在上消化道肿瘤发生、发展的早期,APC基因的DNA甲基化便发生异常改变<sup>[5-6]</sup>。如果能够识别这种改变,对肿瘤的早期诊断无疑有所帮助。然而以往的研究大多基于小样本,且研究结果间差异较大。本研究的目的是系统性地总结既往文献报告,探究APC基因甲基化与上消化道肿瘤发病风险之间的关联。

## 1 资料和方法

### 1.1 文献检索

首先检索PubMed、Web of Science、Embase和CNKI等数据库。英文检索词为“APC”“methylation”“esophageal cancer/esophagus cancer”“gastric cancer/stomach cancer”,中文检索词为APC、甲基化、肺癌、胃癌,同时辅以人工检索参考文献。检索范围为2000年1月—2018年2月。

文献入选标准:①评估APC甲基化与上消化道肿瘤发病关系;②病例对照研究;③均有全文可供提取数据。排除标准:①重复研究;②动物实验或者细胞实验;③研究质量评估较低;④英文、中文语种之外的文献。

### 1.2 数据提取

由2名研究人员独立提取数据,包括一般信息(文章标题、作者、发表年份、样本量等);研究对象(样本类型、组织类型、疾病分期等);甲基化检测方法;APC基因甲基化频率。

### 1.3 统计学方法

应用Revman 5.3和STATA 12.0进行统计分析。采用 $I^2$ 和 $Q$ 检验评价各文献异质性,如果 $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.10$ ,认为各文献有较大的异质性,采用随机效应模型计算合并OR值及其95%CI。反之,

则认为不存在异质性,采用固定效应模型。在考虑异质性来源时进行亚组分析,并进行敏感性分析和发表偏倚分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

检索出上消化道肿瘤APC基因甲基化相关文献174篇,其中40篇重复。阅读全文后,排除117篇,最终纳入17篇<sup>[9-25]</sup>,共2160例研究对象,其中病例组1201例,对照组959例。纳入研究的一般资料和患者基本资料见表1。

### 2.2 APC基因甲基化结果及其与临床特征关联

病例组、对照组APC甲基化频率分别为51.97%(18.42%~95.24%)和2.68%(0%~97.5%)。病例组APC基因甲基化率明显高于对照组(OR=13.24, 95%CI: 6.42~27.33,  $P < 0.001$ ,图1)。进一步研究APC甲基化与病例临床特征关系,发现APC甲基化与TNM分期存在关联(OR=3.95, 95%CI: 1.46~10.66,  $P=0.007$ ,图2),而与分化程度不存在关联(OR=1.13, 95%CI: 0.65~1.99,  $P=0.660$ ,图3)。

### 2.3 亚组分析

亚组分析并未发现异质性来源,但发现APC甲基化与上消化道肿瘤的关联强度在不同亚组间高低不等(表2)。关联强度在不同甲基化检测方法间差异较大:甲基化敏感性斑点分析(MS-DBA)OR=93.91, 95%CI: 10.16~868.24;甲基化特异性聚合酶链反应(MSP)OR=9.84, 95%CI: 4.53~21.38;荧光法(MethyLight)OR=42.68, 95%CI: 9.20~198.12。在不同地区间,关联强度西方国家(OR=30.38, 95%CI: 16.66~55.41)高于东方国家(OR=6.43, 95%CI: 2.48~16.62)。在不同癌种间,关联强度大小依次是食管腺癌(OR=28.10, 95%CI: 15.54~50.86)、食管鳞癌(OR=10.23, 95%CI: 4.01~26.12)、胃癌(OR=3.43, 95%CI: 0.42~28.09)。不同样本类型间关联强度也存在差异:染色组织OR=17.00, 95%CI: 0.59~483.50;石蜡组织OR=22.05, 95%CI: 1.37~353.86;新鲜冰冻组织OR=12.48, 95%CI: 5.81~26.83;血浆OR=30.23, 95%CI: 7.22~126.59。

### 2.4 敏感性分析与发表偏倚

敏感性分析未发现异质性来源。此外,并没有其他单项研究能够影响合并后的OR值(图4)。通过绘制漏斗图,研究大致呈对称分布,Begg's检验( $Z=-0.91, P=0.365$ )表明此次纳入研究对象不存在发表偏倚(图5)。

表1 纳入文献的基本情况

Table 1 Basic information of the included literatures

研究	检测方法	肿瘤类型	病例组(M <sup>+</sup> /M <sup>-</sup> )	对照组(M <sup>+</sup> /M <sup>-</sup> )	TNM分期	分化程度	样本类型
Brock MV(2003)/美国 <sup>[7]</sup>	MSP	食管腺癌	28/13	3/38	I~IV	中/低	新鲜冰冻组织
Cheng L(2011)/中国 <sup>[8]</sup>	MSP	食管鳞癌	99/83	18/164	I~IV	高/中/低	新鲜冰冻组织
Clement G(2005)/瑞士 <sup>[9]</sup>	MS-DBA	食管腺癌	8/2	0/2	未报告	未报告	染色组织
Clement G(2006)/瑞士 <sup>[10]</sup>	MS-DBA	食管腺癌	20/1	0/16	未报告	未报告	石蜡组织
Eads CA(2000)/美国 <sup>[11]</sup>	MethylLight	食管腺癌	8/11	1/38	I~IV	高/中/低	新鲜冰冻组织
Eads CA(2001)/美国 <sup>[12]</sup>	MethylLight	食管腺癌	15/7	1/30	I~IV	未报告	新鲜冰冻组织
Erdem B(2014)/土耳其 <sup>[13]</sup>	MSP	胃癌	10/10	0/15	I~IV	未报告	新鲜冰冻组织
Hoshimoto S(2015)/日本 <sup>[14]</sup>	MSP	食管鳞癌	21/93	0/28	I~III	高/中/低	石蜡组织
Ishii T(2007)/日本 <sup>[15]</sup>	MSP	食管鳞癌	15/41	14/84	I~IV	高/中/低	新鲜冰冻组织
Kawakami K(2000)/美国 <sup>[16]</sup>	MSP	食管鳞癌/腺癌	64/20	0/20	I~IV	未报告	新鲜冰冻组织/血浆
Ksiaa F(2009)/突尼斯 <sup>[17]</sup>	MSP	胃癌	36/32	20/33	I~IV	未报告	石蜡组织
Liu JB(2012)/中国 <sup>[18]</sup>	MSP	胃癌	59/91	3/109	I~IV	高/中/低	新鲜冰冻组织/血浆
Schulmann K(2005)/美国 <sup>[19]</sup>	MSP	食管腺癌	54/23	9/55	未报告	未报告	新鲜冰冻组织
Tsuchiya T(2000)/日本 <sup>[20]</sup>	MSP	胃癌	33/7	39/1	未报告	未报告	新鲜冰冻组织
Wang CC(2011)/中国 <sup>[21]</sup>	MSP	食管鳞癌	66/86	16/130	未报告	未报告	新鲜冰冻组织/血浆
Wang JS(2009)/美国 <sup>[22]</sup>	MSP	食管腺癌	20/12	0/17	未报告	未报告	石蜡组织
Zare M(2009)/伊朗 <sup>[23]</sup>	MSP	食管鳞癌	20/15	0/45	未报告	高/中/低	新鲜冰冻组织

M<sup>+</sup>:样本中甲基化数量,M<sup>-</sup>:样本中非甲基化数量;MSP:甲基化特异性聚合酶链反应,MS-DBA:甲基化敏感性斑点分析,MethylLight:荧光法。

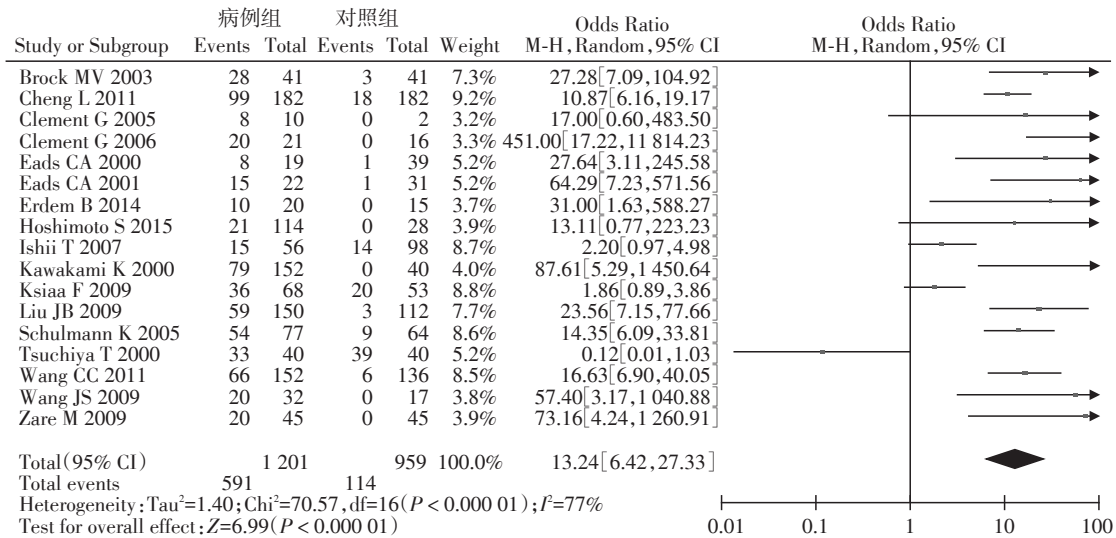


图1 纳入研究森林图

Figure 1 Forest map of the included studies

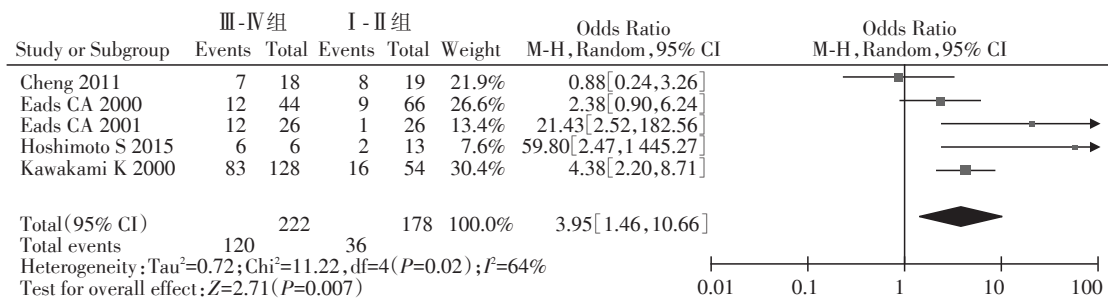


图2 APC甲基化与肿瘤TNM分期森林图

Figure 2 Forest map of the relationship between APC methylation and TNM stages

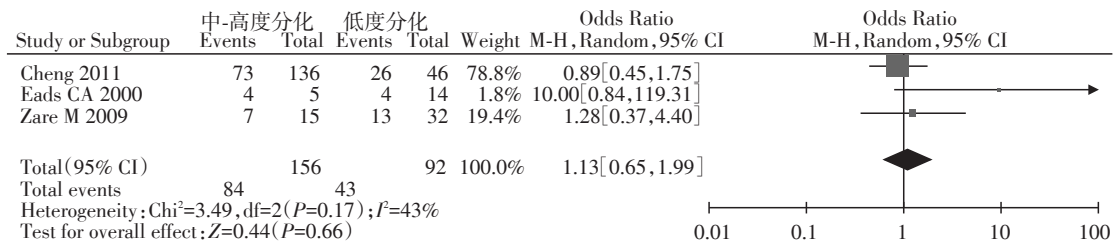


图3 APC甲基化与肿瘤分化程度森林图

Figure 3 Forest map of the relationship between APC methylation and tumor differentiation

表2 亚组分析结果

Table 2 Results of subgroup analysis

亚组分析	病例组 (M <sup>+</sup> /M <sup>-</sup> )	对照组 (M <sup>+</sup> /M <sup>-</sup> )	合并估计			异质性检验		
			OR(95% CI)	Z值	P值	模型	I <sup>2</sup> (%)	P值
检测方法								
MS-DBA	28/3	0/18	93.91(10.16~868.24)	4.00	<0.01	固定	47.0	0.17
MSP	540/589	112/759	9.84(4.53~21.38)	5.77	<0.01	随机	80.0	<0.01
MethyLight	23/18	2/68	42.68(9.20~198.12)	4.79	<0.01	固定	0.0	0.59
地区								
西方国家	232/142	14/236	30.38(16.66~55.41)	11.13	<0.01	固定	0.0	0.44
东方国家	359/468	100/609	6.43(2.48~16.62)	3.84	<0.01	随机	83.2	<0.01
肿瘤类型								
食管鳞癌	239/358	38/471	10.23(4.01~26.12)	4.87	<0.01	随机	70.3	<0.01
食管腺癌	214/112	14/216	28.10(15.54~50.86)	11.02	<0.01	固定	0.0	0.51
胃癌	138/140	62/158	3.43(0.42~28.09)	1.15	0.25	随机	87.9	<0.01
样本类型								
染色组织	8/2	0/2	17.00(0.59~483.50)	1.66	0.10	固定	—	—
石蜡组织	97/138	20/94	22.05(1.37~353.86)	2.18	0.03	随机	83.1	<0.01
新鲜冰冻组织	416/321	93/630	12.48(5.81~26.83)	6.46	<0.01	随机	74.4	<0.01
血浆	70/149	1/119	30.23(7.22~126.59)	4.67	<0.01	固定	0.0	0.76

MS-DBA:甲基化敏感性斑点分析;MSP:甲基化特异性聚合酶链反应;MethyLight:荧光法。

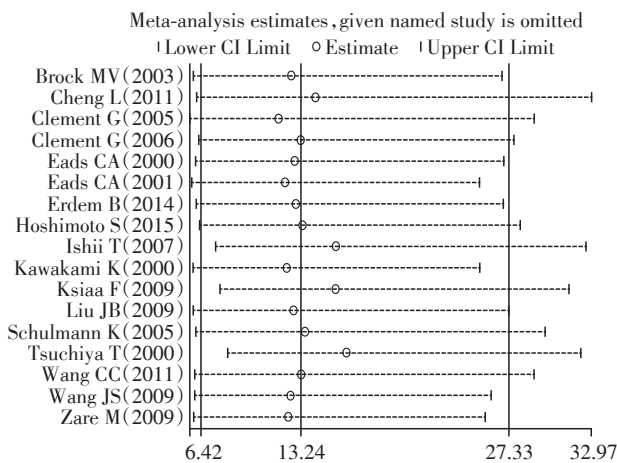


图4 敏感性分析

Figure 4 Diagram of sensitivity analysis

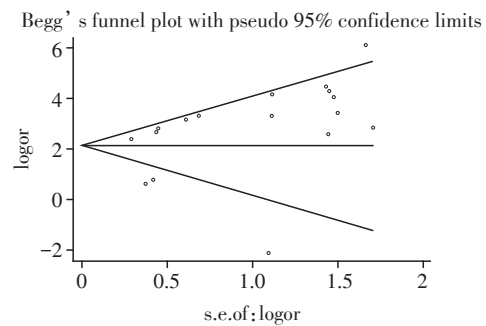


图5 Begg漏斗图

Figure 5 Begg funnel figure

### 3 讨论

APC基因定位于染色体5q21-22,是一种抑癌基

因<sup>[24]</sup>。大量研究证实了APC基因异常甲基化与上消化道肿瘤发病之间的联系<sup>[10,12,14,15,18,21]</sup>,但尚缺少对此类研究的系统回顾。为了验证APC甲基化与上消化道肿瘤发病之间的关联,本研究综合了1201例病例以及959例对照进行Meta分析。

结果表明,上消化道肿瘤组织的APC甲基化频

率是正常组织的13.24倍,提示APC异常甲基化可能是上消化道肿瘤发病的危险因素,该基因的异常高甲基化使罹患上消化道的风险升高到13.24倍。此外,Ⅲ~Ⅳ期患者肿瘤组织的甲基化频率是Ⅰ~Ⅱ期的3.95倍,提示APC异常甲基化可能与上消化道肿瘤进展程度相关,即发展到Ⅲ~Ⅳ期的风险提高到3.95倍。

在亚组分析中发现,APC甲基化与上消化道肿瘤发病的关联程度在不同检测方法间存在差异,原因可能是不同的检测方法引物有所不同,导致了检测方法的敏感性与特异性有所差异<sup>[25]</sup>。此外,在不同地区间,西方国家这种关联强度要高于东方国家,我们认为可能的原因是食管腺癌主要发生在西方国家,而食管鳞癌与胃癌则大多发生在东方国家<sup>[26-27]</sup>,地区间关联强度的差异可能是癌种分布上的差异。在肿瘤类型的亚组分析中,证实了我们的猜想,APC甲基化与食管腺癌发病的关联强度要远高于食管鳞癌与胃癌。用于DNA甲基化检测的样品包括新鲜组织、石蜡包埋组织等。以往的研究表明不同的组织固定技术可能改变甲基化状态<sup>[28]</sup>,这可能导致了不同组织类型研究间发病关联强度差异。

本研究存在一些局限性。首先,检索的文章被限制为中文或英文,以其他语言出版的文章未包括在内;第二,本研究存在显著的异质性,虽然我们进行了亚组分析,但未发现异质性来源;第三,一些未经发表的阴性结果研究可能会影响我们的结果。

综上,APC甲基化与上消化道肿瘤(食管癌、胃癌)发病关联程度明显,应用于上消化道肿瘤早期诊断价值较大。

#### [参考文献]

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424

[2] NAPIER K J, SCHEERER M, MISRA S. Esophageal cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, staging work-up and treatment modalities[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2014, 6(5):112-120

[3] WANG G Q. 30-year experiences on early detection and treatment of esophageal cancer in high risk areas[J]. *Acta Acad Med Sine*, 2001, 23(1):69-72

[4] KATO H, NAKAJIMA M. Treatments for esophageal cancer: a review [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg NLM*, 2013, 61(6):330-335

[5] AHRENS T D, WERNER M, LASSMANN S. Epigenetics

in esophageal cancers [J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 356(3):643-655

[6] CORVALAN R A. Epigenetics in the pathogenesis and early detection of gastric cancer [J]. *Rev Med Chil*, 2013, 141(12):1570-1577

[7] BROCK M V, GOU M, AKIYAMA Y, et al. Prognostic importance of promoter hypermethylation of multiple genes in esophageal adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(8):2912-2919

[8] CHENG L, LING Z Q, MAO W M. Methylation of 5'-CpG island in the promoter region of APC gene in esophageal carcinoma tissues [J]. *Chinese J Cancer Prev Treat*, 2011, 18(3):200-204

[9] CL MENT G, BENHATTAR J. A methylation sensitive dot blot assay (MS-DBA) for the quantitative analysis of DNA methylation in clinical samples [J]. *J Clin Pathol*, 2005, 58(2):155-158

[10] CL MENT G, BRAUNSCHWEIG R, PASQUIER N, et al. Alterations of the Wnt signaling pathway during the neoplastic progression of Barrett's esophagus [J]. *Oncogene*, 2006, 25(21):3084-3092

[11] EADS C A, LORD R V, KURUMBOOR S K, et al. Fields of Aberrant CpG island hypermethylation in Barrett's esophagus and associated adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(18):5021-5026

[12] EADS C A, LORD R V, WICKRAMASINGHE K, et al. Epigenetic patterns in the progression of esophageal adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(8):3410-3418

[13] ERDEM B, K KYILDIRIM S, SAĞLAR E, et al. Promoter hypermethylation of p16 and APC in gastrointestinal cancer patients [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2014, 25(5):512-517

[14] HOSHIMOTO S, TAKEUCHI H, ONO S, et al. Genome-wide hypomethylation and specific tumor-related gene hypermethylation are associated with esophageal squamous cell carcinoma outcome [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(3):509-517

[15] ISHII T, MURAKAMI J K, CULLINGS H, et al. Oesophageal squamous cell carcinoma may develop within a background of accumulating DNA methylation in normal and dysplastic mucosa [J]. *Gut*, 2007, 56(1):13-19

[16] KAWAKAMI K, BRABENDER J, LORD R V, et al. Hypermethylated APC DNA in plasma and prognosis of patients with esophageal adenocarcinoma [J]. *J Natl Cancer*, 2000, 92(22):1805-1811

[17] KSIAA F, ZIADI S, AMARA K, et al. Biological significance of promoter hypermethylation of tumor-related genes in patients with gastric carcinoma [J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 404(2):128-133

- [18] LIU J B, WU X M, CAI J, et al. CpG island methylator phenotype and *Helicobacter pylori* infection associated with gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18 (36):5129-5134
- [19] SCHULMANN K, STERIAN A, BERKI A, et al. Inactivation of p16, RUNX3, and HPP1 occurs early in Barrett's-associated neoplastic progression and predicts progression risk [J]. *Oncogene*, 2005, 24(25):4138-4148
- [20] TSUCHIYA T, TAMURA G K, ENDOH Y, et al. Distinct methylation patterns of two APC gene promoters in normal and cancerous gastric epithelia [J]. *Oncogene*, 2000, 19(32):3642-3646
- [21] WANG C C, MAO W M, LING Z Q. Correlation of multiple methylated tumor suppressor genes in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Oncol*, 2011, 17(9):673-677
- [22] WANG J S, GUO M, MONTGOMERY E A, et al. DNA promoter hypermethylation of p16 and APC predicts neoplastic progression in Barrett's esophagus [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(9):2153-2160
- [23] ZARE M, RASTGAR J F, REZA A M, et al. Qualitative analysis of adenomatous polyposis coli promoter: hypermethylation, engagement and effects on survival of patients with esophageal cancer in a high risk region of the world, a potential molecular marker [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9(1):24-35
- [24] MIKI Y, NISHISHO I, MIYOSHI Y, et al. Frequent loss of heterozygosity at the MCC locus on chromosome 5q21-22 in sporadic colorectal carcinomas [J]. *Cancer Sci*, 2010, 82(9):1003-1007
- [25] CHEN Y, LI J, YU X, et al. APC gene hypermethylation and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(9):929-935
- [26] ZHANG H Z, JIN G F, SHEN H B. Epidemiologic differences in esophageal cancer between Asian and Western populations [J]. *Cancer*, 2012, 31(6):281-286
- [27] TSUGANE S, SASAZUKI S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence [J]. *Gastric Cancer*, 2007, 10(2):75-83
- [28] HAMILTON M G, ROLD N G, MAGLIOCCO A, et al. Determination of the methylation status of MGMT in different regions within glioblastoma multiforme [J]. *J Neuro-Oncol*, 2011, 102(2):255-260
- [收稿日期] 2019-03-07

(上接第1185页)

- [5] WANG X, SUN J, CUI M, et al. Downregulation of FOXP1 inhibits cell proliferation in hepatocellular carcinoma by inducing G1/S Phase cell cycle arrest [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9):1501
- [6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 原发性胃癌诊疗指南. 中国临床肿瘤学会(CSCO) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 1-74
- [7] BADARY D M, ABDEL-WANIS M E, HAFEZ M Z, et al. Immunohistochemical analysis of PTEN, HER2/neu, and ki67 expression in patients with gastric cancer and their association with survival [J]. *Pathophysiology*, 2017, 24(2):99-106
- [8] YU B H, LI B Z, ZHOU X Y, et al. Cytoplasmic FOXP1 expression is correlated with ER and calpain II expression and predicts a poor outcome in breast cancer [J]. *Diagn Pathol*, 2018, 13(1):36
- [9] 徐然, 仇文进, 陈正新, 等. FOXP2调控PI3K/Akt信号通路抑制胶质瘤的侵袭 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(5):559-563
- [10] WANG X, SUN J, CUI M, et al. Downregulation of FOXP1 inhibits cell proliferation in hepatocellular carcinoma by inducing g1/s phase cell cycle arrest [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9):E1501
- [11] DURUISSEAU M, MARTÍNEZ-CARDÚS A, CALLEJA-CERVANTES M E, et al. Epigenetic prediction of response to anti-PD-1 treatment in non-small-cell lung cancer: a multicentre, retrospective analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(10):771-781
- [12] SONG Y, LI X, ZENG Z, et al. Epstein-barr virus encoded miR-BART11 promotes inflammation-induced carcinogenesis by targeting FOXP1 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24):36783-36799
- [13] KAMRAN M, LONG Z J, XU D, et al. Aurora kinase A regulates Aurivin stability through targeting FBXL7 in gastric cancer drug resistance and prognosis [J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(2):e298
- [14] 刘剑, 尚鑫, 沙素梅, 等. 转录因子FOXP1在胃癌组织中的表达及意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(5):814-818
- [15] ADAMS H, TZANKOV A, LUGLI A, et al. New time-dependent approach to analyse the prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in colon cancer and diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Clin Pathol*, 2009, 62(11):986-997
- [收稿日期] 2019-02-16