

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 2 月 28 日 第 24 卷 第 6 期 (Volume 24 Number 6)



6/2016

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 827 胶质细胞源性神经营养因子在肠道炎性疾病中作用的研究进展

吴志平, 张德奎

- 833 超声内镜在消化系统疾病介入诊断和治疗研究的新进展

沈妍华, 刘爱群

基础研究

- 842 蓝莓对非酒精性脂肪性肝病大鼠Bcl-2、Bax表达的影响

禹萍, 任婷婷, 程明亮, 赵旦博

- 851 丁酸钠在大鼠肠缺血/再灌注小肠损伤中的作用

唐富波, 张文华, 李雨梦, 胡森, 白晓东

- 858 叶黄素介导Nrf-2/ARE信号途径抑制人结肠癌HT29细胞增殖的作用机制

刘志方, 吴凤秀, 王丽平, 王明臣, 付蕾

临床研究

- 866 miR-409-3b通过下调表皮生长因子蛋白7抑制胃癌侵袭和转移的分子机制

计钰亮, 朱建华, 杨君寅

文献综述

- 873 非生物型人工肝治疗重型肝炎的常见问题及护理对策

罗玲, 张运芝, 袁春兰, 蒋祖利

- 879 胆石症诊疗的荟萃分析进展

邹怡新, 余德才

- 886 功能性消化不良平滑肌舒缩障碍中G蛋白偶联信号转导机制的研究进展

尹晓岚, 唐旭东, 王凤云, 陈婷, 吕林, 马祥雪, 田亚欣

- 894 炎症性肠病肠外临床表现及对应治疗策略的研究进展

张夏璐, 李冶夫, 周平

- 902 粪便标志物在炎症性肠病中的应用进展

朱秀丽, 王巧民

研究快报

- 909 去甲肾上腺素各受体亚型在非酒精性脂肪肝大鼠肝组织的表达

刘娜, 穆华, 郑吉敏, 梁传栋

- 915 利用微阵列芯片技术探究基因
- $FOXQ1$
- 与大肠癌的关系

郑极, 唐慧, 白璇, 岳柯琳, 郭强

临床经验

- 923 放疗在 I E/II E期胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤中的预后价值评价

张廷友, 牛绍青, 张玉晶

- 928 miR-638在胃癌中的表达及其临床意义

黄诗良, 叶桦, 唐有为, 邬丽娜, 郭雯莹, 沈晓伶, 董显文, 张谢

- 933 肝硬化门静脉高压患者B超与胃镜特点相关性分析76例

马琳, 梁陶媛, 张晓

- 938 血管加压素V2受体拮抗剂托伐普坦治疗肝硬化并低钠血症和肝性水肿的系统评价

郭皓, 吴利娟, 金哲, 李小珍, 金建军

- 947 胃液回输对住院ICU患者肠内营养支持效果的影响

王红玉, 晏东波, 刘威威, 段美玲

- 952 广西基层医生功能性胃肠病知识的知晓情况

何宛蓉, 张法灿, 梁列新, 吴柏瑶, 李任富

- 957 结肠息肉临床病理特点分析313例

何洁瑶, 胡以恒, 胡梦成, 洪嘉雯, 张军

- 962 粪便中钙卫蛋白水平对溃疡性结肠炎患者疾病严重程度和复发的评估价值

林松挺

- 967 细致化护理在老年消化系统肿瘤护理中的应用

夏华琴, 章建芳, 沈彩芳

- 972 微创外科疾病谱规律

刘成远, 张豫峰

- 978 国内外肛瘘诊疗现状的对比与启示

陈豪, 冷强, 金黑鹰, 章蓓

病例报告

- 983 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤1例

谢俏, 魏晟, 董丽凤, 蔡辉

附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 841 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 850 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 865 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 872 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 885 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 951 《世界华人消化杂志》正文要求
- 971 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 982 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 张德奎, 教授, 主任医师, 博士生导师, 730030, 甘肃省兰州市城关区萃英门82号, 兰州大学第二医院消化二科. 现任消化二科与食道胃病亚科主任、科技处副处长等多项职务, 为甘肃省卫生厅领军人才, 国家自然科学基金函评专家, 科技部专家库专家. 主要研究方向为肠神经系统在炎症性肠病中作用及机制、消化系统肿瘤侵袭转移的分子机制及消化疾病微创治疗. 其中, 对肠神经系统与炎症性肠病关系的研究在国内处于领先地位, 集中在肠神经胶质细胞(EGC)对肠黏膜屏障作用, EGC对UC相关结肠癌作用, EGC中GDNF自分泌环路作用等研究. 现为《中国现代医学杂志》等国内多种期刊的编委及审稿专家. 主持国家及省自然科学基金面上项目共4项, 省卫生行业基金1项, 参与国家科技惠民项目1项, 共计课题10余项, 在*J path*等国内外刊物发表文章40余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-02-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 24 Number 6 February 28, 2016

EDITORIAL

- 827 Role of glial cell line-derived neurotrophic factor in intestinal inflammatory diseases
Wu ZP, Zhang DK
- 833 Endoscopic ultrasonography in interventional diagnosis and treatment of digestive diseases
Shen YH, Liu AQ

BASIC RESEARCH

- 842 Effect of blueberry on expression of Bcl-2 and Bax in non-alcoholic fatty liver disease in mice
Yu P, Ren TT, Cheng ML, Zhao DB
- 851 Effect of sodium butyrate on small intestinal injury following intestinal ischemia-reperfusion in rats
Tang FB, Zhang WH, Li YM, Hu S, Bai XD
- 858 Lutein suppresses cell proliferation in human colon cancer cell line HT29 via Nrf-2/ARE signal transduction pathway
Liu ZF, Wu FX, Wang LP, Wang MC, Fu L

CLINICAL RESEARCH

- 866 miR-409-3b inhibits invasion and metastasis of gastric cancer by downregulating EGFL7 protein expression
Ji YL, Zhu JH, Yang JY

REVIEW

- 873 Non-bioartificial liver support system for treating patients with severe hepatitis: Common problems and nursing countermeasures
Luo L, Zhang YZ, Yuan CL, Jiang ZL
- 879 Diagnosis and treatment of cholelithiasis: A review based on meta-analyses
Zou YX, Yu DC
- 886 G protein coupled signal transduction mechanisms in malfunction of smooth muscle relaxation and contraction in functional dyspepsia
Yin XL, Tang XD, Wang FY, Chen T, Lv L, Ma XX, Tian YX
- 894 Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and their treatment strategies
Zhang XL, Li YF, Zhou P
- 902 Application of fecal markers in inflammatory bowel disease
Zhu XL, Wang QM

RAPID COMMUNICATION

- 909 Expression of α -adrenergic receptor (AR), β_1 -AR and β_2 -AR in liver tissue of nonalcoholic fatty liver disease rats
Liu N, Mu H, Zheng JM, Liang CD
- 915 Exploring relationship between *FOXQ1* gene and colorectal cancer using microarray technology
Zheng J, Tang H, Bai X, Yue KL, Guo Q

CLINICAL PRACTICE

- 923 Effect of radiotherapy on prognosis of stage I E/II E gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma
Zhang TY, Niu SQ, Zhang YJ
- 928 Clinical significance of expression of miR-638 in gastric carcinoma
Huang SL, Ye H, Tang YW, Wu LN, Guo WY, Shen XL, Dong XW, Zhang X
- 933 Correlations between ultrasonographic and gastroscopic findings of portal hypertension in patients with liver cirrhosis
Ma L, Liang TY, Zhang X
- 938 Vasopressin V2-receptor antagonist tolvaptan for treating cirrhotic patients with hyponatremia and hepatic edema: A systemic review
Guo H, Wu LJ, Jin Z, Li XZ, Jin JJ
- 947 Influence of gastric fluid reinfusion on enteral nutrition support in intensive care unit patients
Wang HY, Yan DB, Liu WW, Duan ML
- 952 Awareness of functional gastrointestinal disorders among primary hospital doctors in Guangxi
He WR, Zhang FC, Liang LX, Wu BY, Li RF
- 957 Clinical and pathologic features of colorectal polyps: Analysis of 313 cases
He JY, Hu YH, Hu MC, Hong JW, Zhang J
- 962 Role of fecal calprotectin in evaluation of disease activity and recurrence of ulcerative colitis
Lin ST
- 967 Application of meticulous nursing care in elderly patients with gastrointestinal tumors
Xia HQ, Zhang JF, Shen CF
- 972 Spectrum of diseases encountered in minimally invasive surgery department
Liu CY, Zhang YF
- 978 Current situation of diagnosis and treatment of anal fistula: Comparison between China and other countries
Chen H, Leng Q, Jin HY, Zhang B

CASE REPORT

- 983 Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A case report
Xie Q, Wei S, Dong LF, Cai H

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 6 February 28, 2016

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, De-Kui Zhang, Professor, Chief Physician, Second Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Lanzhou University, 82 Cuiyingmen, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Peng Guo* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 28, 2016

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

利用微阵列芯片技术探究基因FOXQ1与大肠癌的关系

郑极, 唐慧, 白璇, 岳柯琳, 郭强

郑极, 白璇, 岳柯琳, 郭强, 云南省第一人民医院(昆明理工大学附属医院)消化内科 云南省昆明市 650032

郑极, 白璇, 岳柯琳, 郭强, 昆明理工大学医学院 云南省昆明市 650032

唐慧, 云南省第一人民医院(昆明理工大学附属医院)临床基础医学研究所 云南省昆明市 650032

郑极, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的分子机制基础研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81260323, 81502556
云南省科技厅-昆明医科大学联合基金资助项目, Nos. 2012FB095, 2014FB088
云南省中青年学术技术带头人后备人才培养基金资助项目, No. 2013HB083
云南省卫生厅基金资助项目, No. 2014N272

作者贡献分布: 此课题由郭强与唐慧设计; 研究过程由郑极操作完成; 唐慧负责实验指导; 白璇与岳柯琳负责实验前期基因敲低细胞系的构建; 郭强与唐慧负责论文指导与修改; 论文写作由郑极完成。

通讯作者: 郭强, 主任医师, 650032, 云南省昆明市金碧路157号, 云南省第一人民医院(昆明理工大学附属医院)消化内科。
gqkj003@sina.com
电话: 0871-63638772
传真: 0871-63648772

收稿日期: 2015-12-17
修回日期: 2016-01-12
接受日期: 2016-01-19
在线出版日期: 2016-02-28

Exploring relationship between FOXQ1 gene and colorectal cancer using microarray technology

Ji Zheng, Hui Tang, Xuan Bai, Ke-Lin Yue, Qiang Guo

Ji Zheng, Xuan Bai, Ke-Lin Yue, Qiang Guo, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province (the Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology), Kunming 650032, Yunnan Province, China

Ji Zheng, Xuan Bai, Ke-Lin Yue, Qiang Guo, College of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Hui Tang, Institute of Basic Medicine, the First People's Hospital of Yunnan Province (the Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology), Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81260323 and 81502556; Science and Technology Department of Yunnan Province-Kunming Medical University Joint Foundation, Nos. 2012FB095 and 2014FB088; Young Academic Talents Cultivation Foundation of Yunnan Province, No. 2013HB083; the Foundation of Health and Family Planning Commission of Yunnan Province, No. 2014N272

Correspondence to: Qiang Guo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province (the Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology), 157 Jinbi Street, Kunming 650032, Yunnan Province, China. gqkj003@sina.com

Received: 2015-12-17
Revised: 2016-01-12
Accepted: 2016-01-19
Published online: 2016-02-28

Abstract

AIM: To compare the difference in gene expression profiles in human colorectal cancer cell line DLD1 before and after FOXQ1 knockdown using the microarray technology.

METHODS: RNA was extracted from DLD1 cells and then hybridized with the probes on Whole Human Genome Oligo Microarray (4 × 44 K, Agilent Technologies) and miRCURY LNA Array (v.18.0, Agilent Technologies). Multiple target genes were then analyzed with Genespring and Genepix software. Quantitative real-time PCR was applied for the validation of microarray results.

背景资料
FOXQ1基因从属于转录因子, 在多种癌症中高表达。已经证实上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)和细胞周期等与癌症密切相关的生物学过程中, 发挥了重要的作用。

同行评议者
王成锋, 主任医师, 中国医学科学院肿瘤医院腹部肿瘤外科

■ 研究前沿

近年来, 关于 $FOXQ1$ 在肿瘤中的重要作用引发了广泛关注, 本实验组的前期研究证实 $FOXQ1$ 与结肠癌的Dukes分期有密切关系, 但对于癌基因 $FOXQ1$ 在癌症发生发展中的分子机制研究较少. 本实验的研究有助于为 $FOXQ1$ 的致癌分子机制进行探究, 并结肠癌的基因靶向治疗提供新靶点、新思路.

RESULTS: After $FOXQ1$ knockdown, of 41093 tested genes, 255 were up-regulated and 176 down-regulated. This result was partially validated by qRT-PCR. After $FOXQ1$ knockdown, of 2075 tested microRNAs, 31 were up-regulated and 12 down-regulated.

CONCLUSION: The whole genome microarray provides clues and evidence for the function of $FOXQ1$ in the development and progression of colorectal cancer.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: $FOXQ1$; Oncogene; Microarray; MicroRNA chip

Zheng J, Tang H, Bai X, Yue KL, Guo Q. Exploring relationship between $FOXQ1$ gene and colorectal cancer using microarray technology. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(6): 915-922 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/915.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i6.915>

摘要

目的: 应用全基因组表达谱芯片和microRNA芯片检测人结肠癌细胞DLD1在敲低 $FOXQ1$ 基因前后mRNA和microRNA的表达改变.

方法: 抽提两组细胞的RNA, 分别与Whole Human Genome Oligo Microarray(4×44 K, Agilent Technologies)全基因组表达谱芯片和miRCURY™ LNA Array(v.18.0, Agilent Technologies)microRNA芯片进行杂交, 应用genespring、genepix软件对芯片结果进行统计, 对全基因组表达谱芯片进行GO、pathway分析, 并应用qRT-PCR对部分结果进行验证. 应用Microsoft Excel和SPSS17.0软件进行统计学分析.

结果: 全基因组表达谱的检测结果表明, 敲低 $FOXQ1$ 基因后, 在芯片所涵盖的41093个基因中, 共有255个基因上调, 176个基因下调. qRT-PCR的验证结果与全基因组表达谱芯片的结果基本相符. MicroRNA芯片的检测结果表明, 敲低 $FOXQ1$ 基因后, 共有31个microRNA上调, 12个microRNA下调.

结论: 本研究了解了 $FOXQ1$ 基因敲低前后mRNA和microRNA的表达改变, 为后续 $FOXQ1$ 在结肠癌的发生发展中的作用机制研究提供了重要的线索和实验依据.

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键字: $FOXQ1$; 癌基因; 全基因组表达谱芯片; MicroRNA芯片

核心提示: 首次研究了 $FOXQ1$ (homo sapiens fork head box Q1)敲低前后, 全基因组水平上的蛋白转录和microRNA表达水平的改变, 为探究 $FOXQ1$ 在促进大肠癌发生发展中的分子生物学机制和后续临床实验指明了实验方向.

郑极, 唐慧, 白璇, 岳柯琳, 郭强. 利用微阵列芯片技术探究基因 $FOXQ1$ 与大肠癌的关系. 世界华人消化杂志 2016; 24(6): 915-922 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/915.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i6.915>

0 引言

结肠癌是常见的恶性肿瘤. 在欧美等西方国家, 结直肠癌占恶性肿瘤死因的第2位. 据2014年的统计数据, 结直肠癌在我国恶性肿瘤发病率中居第6位、致死率居第5位. 由于结肠癌的病因高蛋白质、高脂类、低纤维饮食, 吸烟等不健康的生活方式疾病, 故随着人们的生活水平的提高, 结直肠癌发病率在我国呈逐年上升的趋势. 基因芯片技术是通过将大量的基因特异的探针或其cDNA片段固定在一块固相载体上, 与待测样品杂交后用激光共聚焦荧光检测系统进行扫描、检测, 获得大量有价值的信息. 微阵列基因芯片具有高密度、高灵敏度和高灵活性的特点, 为现代医学大规模研究人类基因的功能, 特别是研究新发现的疑似致病基因和功能已知基因间的相互作用和调控关系提供了有力的工具. 全基因组表达谱芯片, 覆盖基因面大, 分类全面详细, 十分适合对单一基因的功能和机制进行的全面了解.

癌基因 $FOXQ1$ 是一属于叉头框(forkhead, FOX)蛋白家族的转录因子, $FOXQ1$ 基因定位于第6号常染色体短臂25.3区(6p25.3), 全长2319 bp, 仅含1个外显子, 编码有403个氨基酸的 $FOXQ1$ 蛋白. 具有一个高度保守的叉头DNA结合域^[1]. $FOXQ1$ 在多种组织中发现其广泛表达, 早期研究发现和毛发的分化有关^[2]. 近年来发现, $FOXQ1$ 参与了多种癌症如乳腺癌、肝癌、胃癌^[3]、非小细胞肺癌等的侵袭和转移进程, 功能涉及上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和癌细胞凋亡抑制等^[4,5].

本研究组的前期研究^[6]表明, FOXQ1 mRNA和蛋白质的表达水平随大肠腺瘤→大肠腺癌这一病理发展过程逐步升高. FOXQ1是结肠癌发生发展中重要的癌基因, 但具体的致癌机制研究尚未明确, 本实验拟通过检测人结肠癌细胞DLD1在敲低FOXQ1基因前后mRNA和microRNA的表达谱改变, 为FOXQ1在结肠癌中致癌机制的研究进行初步探索, 为后续分子机制研究奠定了基础, 并为在以后的临床中基因诊断及可能针对FOXQ1为靶点的基因治疗中, 发挥作用.

1 材料和方法

1.1 材料 结肠癌细胞株DLD1细胞购自中国科学院昆明动物研究所, 慢病毒干扰FOXQ1正常表达的DLD1-shFOXQ1细胞和对应的慢病毒感染阴性对照细胞DLD1-shControl均由本实验室构建并长期保存^[6]. 所用全基因组表达谱芯片为Whole Human Genome Oligo Microarray(4×44 K, Agilent Technologies)、所用microRNA芯片为miRCURY™ LNA Array(v.18.0, Agilent Technologies)microRNA芯片. TRIzol(Invitrogen); GoScript™ Reverse Transcription System(Promega); SYBR® Premix Ex Taq™(Takara); miRCURY™ Hy3™/Hy5™ Power labeling kit(Exiqon).

1.2 方法

1.2.1 总RNA提取: 细胞培养条件为含10%胎牛血清、1%青链霉素双抗的1640培养基(Hyclone), 37℃、50 mL/L CO₂, 用TRIzol分别提取DLD1-shFOXQ1和DLD1-shControl细胞总RNA, 每组细胞2个生物学重复. 用Bioanalyzer 2100(Agilent)定量检测, 以评估总RNA的浓度、纯度、完整性和A_{260/280}.

1.2.2 芯片杂交和检测: 全基因组表达谱基因芯片和microRNA芯片的检测和数据分析均由上海康成生物公司完成.

1.2.3 芯片检测数据分析: 采用GeneSpring GX v11.5.1(Agilent)获得表达谱芯片的校准数据, 按照DLD1-shFOXQ1/DLD1-shControl进行差异基因筛选, 以Fold change≥2作为基因表达具有显著性差异的阈值. 然后对表达差异基因结合DAVID进行GO和pathway分析. 使用GenePix Pro 6.0(Axon)对microRNA实验数据进行表达量差异分析. qRT-PCR引物由大连宝生物设计

并合成, qRT-PCR使用Roche Lightcycler 480操作完成, 结果计算采用2^{-ΔΔCt}法.

统计学处理 应用Microsoft Excel和SPSS17.0软件处理数据, 使用倍性变化(fold change, FC)进行基因表达量差异的计算. 并以|FC|≥2为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 人全基因组表达谱芯片结果 人全基因组表达谱芯片的检测结果显示, 在芯片所涵盖的41093个基因中, 有255个基因上调, 176个基因下调. 芯片结果已提交GEO数据库(GSE74223). 部分结果如表1, 2.

2.2 GO、Pathway分析 使用genespring软件, 以|FC|≥2作为基因表达量具有显著差异的依据, 对伴随着FOXQ1敲低上调255个基因进行GO分析, 共计参与155个BP分类(分子功能), 如氧含量反应、一元羧酸代谢、缺氧反应等; 31个CC分类(细胞组分), 如胞质囊泡、细胞膜界囊泡、细胞膜结合囊泡等; 28个MF分类(生物学过程)如铁离子结合、氧化还原反应、双加氧酶活性等. 对伴随着FOXQ1敲低的176个基因, 共计参与326个BP分类, 如胚胎发育、外界刺激应答、机体调节控制; 15个CC分类, 如细胞外、细胞外基质、蛋白包涵体等; 28个MF分类, 如细胞因子、趋化因子、G蛋白结合受体等.

使用genespring软件和KEGG(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)数据库, 对结果进行Pathway分析(表3, 图1). 伴随着FOXQ1的下调, 上调基因群组分别涉及为凋亡、细胞因子-细胞因子受体、FoxO信号通路、造血细胞谱系、mTOR信号通路、胚胎背腹形成、PI3K-Akt信号通路、甲状腺激素合成等. 随着FOXQ1的下调, 下调基因群组分别涉及细胞因子-细胞因子受体、NOD模式受体信号通路、基底细胞瘤、核因子κB信号通路、TNF信号通路、癌症相关转录失调、趋化因子信号通路、补体途径、凋亡、癌症信号通路等. 据已知FOXQ1功能报道, FOXQ1和细胞因子-细胞因子受体相关, 而细胞因子-细胞因子受体在本芯片中, 变化极为明显, 证实了芯片的可靠性.

2.3 芯片结果的qRT-PCR验证 根据pathway和GO分析, 选取与FOXQ1正相关7个基因

■ 相关报道

Esquela-Kerscher等经试验验证, FOXQ1直接激活了p21这个和结肠癌预后密切相关的基因.

■ 创新盘点

本实验利用全基因组芯片, 首次研究了FOXQ1敲低前后, 全基因组水平上的蛋白转录本和microRNA表达水平的改变。

表 1 FOXQ1敲低后, 上调倍数最大的20个基因

基因名称	倍性变化	mRNA编号	描述
GPA33	6.626402	NM_005814	Homo sapiens glycoprotein A33 (transmembrane) (GPA33)
DNMBP-AS1	6.349088	NR_024130	Homo sapiens DNMBP antisense RNA 1 (non-protein coding) (DNMBP-AS1), non-coding RNA [NR_024130]
ANGPTL4	5.696401	NM_139314	Homo sapiens angiopoietin-like 4 (ANGPTL4)
DUOX2	5.223868	NM_014080	Homo sapiens dual oxidase 2 (DUOX2)
IL1B	4.755472	NM_000576	Homo sapiens interleukin 1, beta (IL1B)
BLNK	4.511446	NM_013314	Homo sapiens B-cell linker (BLNK)
VTCN1	4.171324	NM_024626	Homo sapiens V-set domain containing T cell activation inhibitor 1 (VTCN1)
SFTPB	4.070699	NM_000542	Homo sapiens surfactant protein B (SFTPB)
SHE	4.028845	NM_001010846	Homo sapiens Src homology 2 domain containing E (SHE)
-	3.957717	DB335107	DB335107 SYNOV4 Homo sapiens cDNA clone SYNOV4009599 3', mRNA sequence [DB335107]
LOC100131581	3.913005	AK092544	Homo sapiens cDNA FLJ35225 fis, clone PROST2001116. [AK092544]
REPS2	3.894184	NM_004726	Homo sapiens RALBP1 associated Eps domain containing 2 (REPS2)
C7orf60	3.657602	NM_152556	Homo sapiens chromosome 7 open reading frame 60 (C7orf60)
DUOXA2	3.601023	NM_207581	Homo sapiens dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2)
C5orf4	3.594347	NM_032385	Homo sapiens chromosome 5 open reading frame 4 (C5orf4)
LOC283050	3.530351	NR_024431	Homo sapiens uncharacterized LOC283050 (LOC283050), transcript variant 1, non-coding RNA [NR_024431]
LOC100132354	3.422083	NR_024478	Homo sapiens uncharacterized LOC100132354 (LOC100132354), non-coding RNA [NR_024478]
ITM2B	3.385245	NM_021999	Homo sapiens integral membrane protein 2B (ITM2B)
ALDOC	3.37901	NM_005165	Homo sapiens aldolase C, fructose-bisphosphate (ALDOC)
C15orf48	3.370889	NM_032413	Homo sapiens chromosome 15 open reading frame 48 (C15orf48)

EGFR、IL1B、IL1R1、Bag4、SULT1C、DDIT4、CCNG2、FOXQ1负相关6个基因, CXCL1、CXCL2、PFAS、HRASLS5、TNFSF11b、TNF. 以GADPH为内参进行qRT-PCR实验. 结果如表4. 在验证的13个基因中, 有11和芯片结果相吻合, 表明芯片结果可信度较高.

2.4 MicroRNA差异表达结果 经miRCURY™ Hy3™/Hy5™ Power labeling kit(Exiqon)芯片检测DLD1-shcontrol和DLD1-shFOXQ1, 共计2075个microRNA, 并做4个重复, 使用Genepix统计结果. 伴随着FOXQ1的下调, 以|FC|≥2作为基因表达具有显著差异标准, 共计31个. microRNA上调, 12个microRNA下调部分结果如表5, 6.

3 讨论

本实验所选用的表达谱芯片为Whole Human Genome Oligo Microarray(4×44 K, Agilent

Technologies)为美国安捷伦公司采用喷墨打印化学原位合成技术生产. 长寡核苷酸探针和非接触实验原理的应用, 大大地提高了检测的灵敏度. 此款芯片汇总目前所了解的人类全基因组序列信息, 代表了超过41000人类基因和转录本. 设计该产品所用的序列信息源于对RefSeq、Goldenpath、Ensembl和Unigene等知名数据库的深入研究, 并与人类基因组拼接进行比对绝大多数探针经过Agilent专利的实验验证程序的检验和优化. MicroRNA芯片为miRCURY™ Hy3™/Hy5™ Power labeling kit(Exiqon)基于LNA™(锁核酸)专利技术, 具有特异性高, 灵敏度高, 无偏好序列的特点. 此两款芯片与常用的功能分类芯片相比, 涉及基因与microRNA更多, 更有助于全面解析FOXQ1基因的功能.

肿瘤的发生和发展, 主要涉及细胞的异常增殖、肿瘤促血管生成、基底膜突破形成转移灶等. 这些过程, 均和细胞因子及其受体的异

表 2 FOXQ1敲低后, 下调倍数最大的20个基因

基因名称	倍性变化	mRNA编号	描述
<i>TCF24</i>	-7.699125	NM_001193502	Homo sapiens transcription factor 24 (TCF24)
<i>MORN5</i>	-6.097624	NM_198469	Homo sapiens MORN repeat containing 5 (MORN5)
<i>GRK1</i>	-5.3753	NM_002929	Homo sapiens G protein-coupled receptor kinase 1 (GRK1)
<i>SPOCD1</i>	-4.863297	NM_144569	Homo sapiens SPOC domain containing 1 (SPOCD1)
<i>GDF6</i>	-4.438107	NM_001001557	Homo sapiens growth differentiation factor 6 (GDF6)
<i>SLC39A8</i>	-4.372665	NM_001135147	Homo sapiens solute carrier family 39 (zinc transporter), member 8 (SLC39A8)
<i>FAM48B2</i>	-4.206	NM_001136233	Homo sapiens family with sequence similarity 48, member B2 (FAM48B2)
<i>SERPINI1</i>	-3.898295	NM_005025	Homo sapiens serpin peptidase inhibitor, clade I (neuroserpin), member 1 (SERPINI1)
<i>MYBPH</i>	-3.67658	NM_004997	Homo sapiens myosin binding protein H (MYBPH)
<i>VPS53</i>	-3.553322	NM_001128159	Homo sapiens vacuolar protein sorting 53 homolog (S. cerevisiae) (VPS53)
<i>C3</i>	-3.442721	NM_000064	Homo sapiens complement component 3 (C3)
-	-3.427454	-	HSU45880 X-linked inhibitor of apoptosis protein (Homo sapiens) (exp = -1; wgp = 0; cg = 0), partial (29%) [THC2703908]
<i>ZNF879</i>	-3.426777	NM_001136116	Homo sapiens zinc finger protein 879 (ZNF879)
<i>CCL20</i>	-3.145884	NM_004591	Homo sapiens chemokine (C-C motif) ligand 20 (CCL20)
<i>FMR1NB</i>	-3.13995	NM_152578	Homo sapiens fragile X mental retardation 1 neighbor (FMR1NB)
<i>GNN</i>	-3.113418	NR_027249	Homo sapiens Grp94 neighboring nucleotidase pseudogene (GNN), non-coding RNA [NR_027249]
<i>LOC400568</i>	-3.076233	BC043554	Homo sapiens cDNA clone IMAGE:5176687. [BC043554]
<i>DGCR14</i>	-3.033284	NM_022719	Homo sapiens DiGeorge syndrome critical region gene 14 (DGCR14)
<i>S100A8</i>	-2.988219	NM_002964	Homo sapiens S100 calcium binding protein A8 (S100A8)
<i>RN28S1</i>	-2.977916	NR_003287	Homo sapiens RNA, 28S ribosomal 1 (RN28S1), ribosomal RNA [NR_003287]

应用要点

本文成功实施并验证了高通量表达谱芯片, 为后续针对FOXQ1的下游靶基因及FOXQ1在影响结肠癌发生发展的分子机制指明了方向。

常激活和自活化有关^[7]。本实验成功对FOXQ1相关的受体信号转导和转录调控网络进行了描绘。经前人的研究发现FOXQ1对P21^[8], E-cadherin^[9]的调控; 本次实验中, 如FOXQ1对于炎症反应和前炎性凋亡有关的IL1b^[9]的负向调控; FOXQ1对于参与促血管生成过程, 促进结肠癌、胃癌和前列腺癌的侵袭和转移能力的CXCL1基因的正向调控^[10]。证实了FOXQ1在多种癌症的发生发展尤其是在癌细胞的增殖、凋亡和EMT过程中的重要作用^[11]。

MicroRNA是一类细胞内源性的非编码小RNA, 大约由21-25个核苷酸组成, 在人体组织中广泛表达。作为机体内固有的一种生理调控机制, microRNA通过负性调节靶基因的表达, 参与对增殖、分化、死亡等基本细胞过程的调控^[12]。本实验中, 伴随着FOXQ1下调而上调的hsa-miR-195-5p能够抑制Fra-1基因的表达。而Fra-1基因与前列腺癌和胃癌, 结肠癌等密

切相关^[13]。伴随着FOXQ1的下调而下调的hsa-miR-145-3p基因已经被证实, 和结肠癌的死亡率成负相关^[14]。更加佐证了FOXQ1在多种癌症尤其是结肠癌中的重要地位。

FOXQ1作为一类转录因子, 其作为抗肿瘤治疗靶点的优越性显而易见。转录因子是一类维持细胞生命活动的关键调控因子^[15], 通过识别并结合其下游靶基因的启动子区, 实现对下游众多靶基因表达的正向或负向调节。因此, 将这些表达较为稳定、对诸多下游效应分子有共同调节作用的转录因子作为治疗靶点, 较之于抑制单一的效应分子或信号通路更为合理可行。如作为乳腺癌治疗药物的紫杉醇^[16], 白血病治疗药物的KP372-1^[17]和格列卫^[18], 骨肉瘤的盐屋霉素A、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、卵巢癌和非小细胞肺癌等的治疗药物曲妥珠单抗、西妥昔单抗、拉帕替尼^[19]和用于骨肉瘤的吉非替尼^[20]等均是FOX家族中的转录因

■名词解释

基因芯片：一种以基因碱基互补配对为基础，利用固相载体技术等将大量特异性的探针固定在载体上，然后与样本进行分子杂交，对样本内大量基因表达差异进行检测的一种技术。

表 3 伴随FOXQ1敲低, 表达具有明显差异的基因pathway分析表

通路	基因	富集评分	伪发现率
上调通路			
凋亡通路	CASP10/IL1B/IL1R1/IL3RA/PRKACB	2.5925	0.7182
细胞因子-细胞因子受体	ACVR2B/EGFR/IL1B/IL1R1/IL2RB/IL3RA/IL4/PDGFRB	2.0017	1.0000
FoxO通路	CCNG2/EGFR/FBXO32/S1PR4/SGK2	1.8017	1.0000
造血相关	IL1B/IL1R1/IL3RA/IL4	1.7900	1.0000
mTOR通路	DDIT4/RICTOR/TSC1	1.5428	1.0000
背腹轴形成相关	EGFR/PIWIL3	1.5423	1.0000
PI3K-Akt通路	DDIT4/EGFR/IL2RB/IL3RA/IL4/PDGFRB/SGK2/TSC1	1.4303	1.0000
甲状腺激素合成相关	DUOX2/DUOXA2/PRKACB	1.3422	1.0000
下调通路			
细胞因子-细胞因子受体	CCL20/CXCL1/CXCL2/GDF6/IL17RA/IL8/LTB/TNF/ TNFRSF11B/TPO	4.8088	0.0022
点头样受体通路	CARD9/CXCL1/CXCL2/IL8/TNF	4.3323	0.0044
基底细胞瘤相关	CTNNB1/GLI1/TP53/WNT16	3.2310	0.0275
核因子κB通路	CXCL2/IL8/LTB/TNF	2.4180	0.1192
肿瘤坏死因子通路	CCL20/CXCL1/CXCL2/TNF	2.1262	0.2101
癌症转录失调相关	HIST1H3H/IL8/NR4A3/TP53/WNT16	2.0744	0.2152
趋化因子相关	CCL20/CXCL1/CXCL2/GRK1/IL8	1.9780	0.2463
补体、凝血相关	C3/PROC/SERPIND1	1.8955	0.2749
凋亡通路	PRKAR1B/TNF/TP53	1.6411	0.4281
肿瘤相关	CTNNB1/GLI1/IL8/TP53/TPM3/WNT16	1.5656	0.4776

表 4 使用qRT-PCR验证芯片正确性的结果

相关性	Shcontrol	shFOXQ1
正相关		
EGFR	1	1.313418
IL1B	1	1.81085
IL1R1 ¹	1	0.138536
Bag4	1	1.301339
SULT1C2	1	1.38831
DDIT4	1	9.849133
CCNG2	1	7.944722
负相关		
FOXQ1	1	0.349492
CXCL1	1	0.232183
CXCL2	1	0.681442
PFAS ¹	1	5.388934
HRASLS5	1	0.622723
TNFRSF11B	1	0.946058
TNF	1	0.795536

¹与芯片结果不符。

子作为直接或间接的药物作用靶点。因此对于FOXQ1等转录因子的机制研究, 不但在解释相关肿瘤的发生发展的基础研究中具有重要作用。在临床相关应用上, 也具有重要意义。

表 5 伴随FOXQ1下调, 上调倍数最大的10个microRNA

microRNA名称	倍比变化
hsa-miR-642b-3p	9.262590109
hsa-miR-550a-3-5p/	9.084437272
hsa-miR-550a-5p	
hsa-miR-320d	6.849982996
hsa-miR-195-5p	6.109836399
hsa-miR-4524b-5p	5.078783166
hsa-miR-4506	4.961078779
hsa-miR-4419a	4.827465547
hsa-miR-3175	4.816025478
hsa-miR-4784	4.408422585
hsa-miR-548ap-5p/	3.97387298
hsa-miR-548j-5p	

4 参考文献

1 Katoh M, Katoh M. Human FOX gene family (Review). *Int J Oncol* 2004; 25: 1495-1500 [PMID: 15492844]

2 Hannehalli S, Kaestner KH. The evolution of Fox genes and their role in development and disease. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 233-240 [PMID: 19274050 DOI: 10.1038/nrg2523]

3 Liang SH, Yan XZ, Wang BL, Jin HF, Yao LP, Li YN, Chen M, Nie YZ, Wang X, Guo XG, Wu KC, Ding J, Fan DM. Increased expression of FOXQ1 is a prognostic marker for patients with gastric

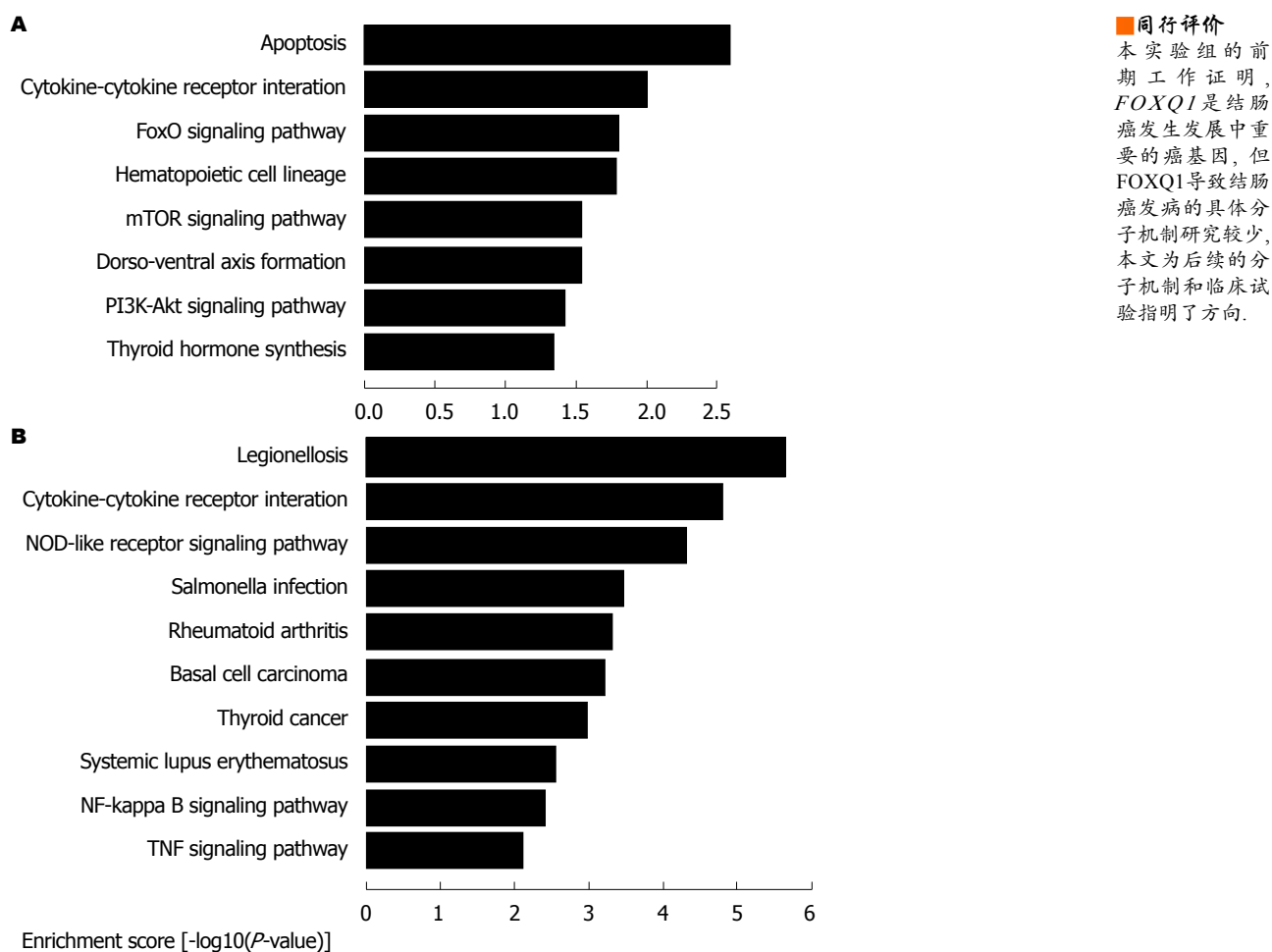


图1 伴随FOXQ1敲低,表达具有明显差异的基因pathway分析: A: 伴随FOXQ1敲低,明显上调基因的pathway分析图; B: 伴随FOXQ1敲低,下调基因的pathway分析图。

表6 伴随FOXQ1下调,下调倍数最大的10个microRNA

microRNA名称	倍比变化
hsa-miR-5000-3p	-5.260356627
hsa-miR-206	-2.877979004
hsa-miR-145-3p	-2.773082367
hsa-miR-4796-5p	-2.745003957
hsv1-miR-H8-5p	-2.598690795
hsa-miR-19a-5p	-2.425592891
hsa-miR-302e	-2.311195074
hsa-let-7i-3p	-2.296028082
hsa-miR-491-3p	-2.265283812
hsa-miR-339-5p	-2.161523974

- cancer. *Tumour Biol* 2013; 34: 2605-2609 [PMID: 23609035 DOI: 10.1007/s13277-013-0808-x]
- 4 Sehwat A, Kim SH, Vogt A, Singh SV. Suppression of FOXQ1 in benzyl isothiocyanate-mediated inhibition of epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer cells. *Carcinogenesis* 2013; 34: 864-873 [PMID: 23276794 DOI: 10.1093/carcin/bgs397]

- 5 Zhang H, Meng F, Liu G, Zhang B, Zhu J, Wu F, Ethier SP, Miller F, Wu G. Forkhead transcription factor foxq1 promotes epithelial-mesenchymal transition and breast cancer metastasis. *Cancer Res* 2011; 71: 1292-1301 [PMID: 21285253 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2825]
- 6 唐慧, 郭强, 李丽, 张进萍, 王金丽, 严新民. 叉头框蛋白Q1在结直肠癌和结直肠腺瘤中的异常表达和基因突变. *中华消化杂志* 2011; 31: 106-111
- 7 白璇, 唐慧, 郎丰超, 郭强. 慢病毒表达载体的构建及沉默FOXQ1基因在大肠癌细胞系DLD-1中的表达. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2752-2757
- 8 Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomir-microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 259-269 [PMID: 16557279 DOI: 10.1038/nrc1840]
- 9 Kaneda H, Arao T, Tanaka K, Tamura D, Aomatsu K, Kudo K, Sakai K, De Velasco MA, Matsumoto K, Fujita Y, Yamada Y, Tsurutani J, Okamoto I, Nakagawa K, Nishio K. FOXQ1 is overexpressed in colorectal cancer and enhances tumorigenicity and tumor growth. *Cancer Res* 2010; 70: 2053-2063 [PMID: 20145154 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2161]
- 10 Xia L, Huang W, Tian D, Zhang L, Qi X, Chen Z, Shang X, Nie Y, Wu K. Forkhead box Q1 promotes hepatocellular carcinoma metastasis by transactivating ZEB2 and VersicanV1 expression.

- Hepatology* 2014; 59: 958-973 [PMID: 24005989 DOI: 10.1002/hep.26735]
- 11 苗平, 陆梅生, 张冬青. IL-6/IL-6受体与类风湿关节炎关联性研究新进展. *免疫学杂志* 2011; 27: 355-360
 - 12 陈伟, 何裕隆. 趋化因子CXCL1对肿瘤的作用及其在胃癌中的研究进展. *消化肿瘤杂志(电子版)* 2012; 4: 55-58
 - 13 Chen K, Rajewsky N. The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs. *Nat Rev Genet* 2007; 8: 93-103 [PMID: 17230196 DOI: 10.1038/nrg1990]
 - 14 Wu J, Ji A, Wang X, Zhu Y, Yu Y, Lin Y, Liu Y, Li S, Liang Z, Xu X, Zheng X, Xie L. MicroRNA-195-5p, a new regulator of Fra-1, suppresses the migration and invasion of prostate cancer cells. *J Transl Med* 2015; 13: 289 [PMID: 26337460 DOI: 10.1186/s12967-015-0650-6]
 - 15 Slattery ML, Herrick JS, Mullany LE, Valeri N, Stevens J, Caan BJ, Samowitz W, Wolff RK. An evaluation and replication of miRNAs with disease stage and colorectal cancer-specific mortality. *Int J Cancer* 2015; 137: 428-438 [PMID: 25484364 DOI: 10.1002/ijc.29384]
 - 16 Sunter A, Fernández de Mattos S, Stahl M, Brosens JJ, Zoumpoulidou G, Saunders CA, Coffey PJ, Medema RH, Coombes RC, Lam EW. FoxO3a transcriptional regulation of Bim controls apoptosis in paclitaxel-treated breast cancer cell lines. *J Biol Chem* 2003; 278: 49795-49805 [PMID: 14527951 DOI: 10.1074/jbc.M309523200]
 - 17 Zeng Z, Samudio IJ, Zhang W, Estrov Z, Pelicano H, Harris D, Frolova O, Hail N, Chen W, Kornblau SM, Huang P, Lu Y, Mills GB, Andreeff M, Konopleva M. Simultaneous inhibition of PDK1/AKT and Fms-like tyrosine kinase 3 signaling by a small-molecule KP372-1 induces mitochondrial dysfunction and apoptosis in acute myelogenous leukemia. *Cancer Res* 2006; 66: 3737-3746 [PMID: 16585200 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1278]
 - 18 Essafi A, Fernández de Mattos S, Hassen YA, Soeiro I, Mufti GJ, Thomas NS, Medema RH, Lam EW. Direct transcriptional regulation of Bim by FoxO3a mediates STI571-induced apoptosis in Bcr-Abl-expressing cells. *Oncogene* 2005; 24: 2317-2329 [PMID: 15688014 DOI: 10.1038/sj.onc.1208421]
 - 19 Real PJ, Benito A, Cuevas J, Berciano MT, de Juan A, Coffey P, Gomez-Roman J, Lafarga M, Lopez-Vega JM, Fernandez-Luna JL. Blockade of epidermal growth factor receptors chemosensitizes breast cancer cells through up-regulation of Bnip3L. *Cancer Res* 2005; 65: 8151-8157 [PMID: 16166289 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1134]
 - 20 Yang JY, Xia W, Hu MC. Ionizing radiation activates expression of FOXO3a, Fas ligand, and Bim, and induces cell apoptosis. *Int J Oncol* 2006; 29: 643-648 [PMID: 16865280 DOI: 10.3892/ijo.29.3.643]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

