

FOXC-2, YB-1 在胃癌组织中的表达及在侵袭转移中的作用*

金鑫¹, 钱军¹, 喻大军¹, 郭晨旭¹, 李楠², 朱清², 赵艳^{2△}

1. 蚌埠医学院第一附属医院 肿瘤外三科 (蚌埠 233003); 2. 蚌埠医学院第一附属医院 临床病理科
蚌埠医学院病理学教研室 (蚌埠 233003)

【摘要】目的 探讨叉头框 C2(FOXC-2)、YB-1 及相关蛋白在胃癌发生发展及侵袭转移中的作用。**方法** 选取 193 例胃组织标本, 包括正常胃黏膜 50 例, 胃黏膜上皮内瘤变 50 例, 胃癌淋巴结未转移组织 19 例, 原发灶组织 93 例, 胃癌患者淋巴结转移组织 74 例, 淋巴结未转移组织 19 例, 原发灶远处转移组织 33 例作为研究对象。采用免疫组织化学法检测各类组织中 FOXC-2、YB-1、E-钙黏蛋白(E-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的表达及分布情况。**结果** 同正常及上皮内瘤变胃黏膜相比, 胃癌原发灶组织中 FOXC-2、YB-1、Vimentin 和 MMP-2 表达升高, E-cadherin 的表达降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。FOXC-2、YB-1 的表达与 E-cadherin 的低表达和 Vimentin 的高表达及 MMP-2 的表达之间存在弱相关。随着胃癌临床分期提高, 淋巴结转移和远处转移出现, FOXC-2 蛋白的表达增强($P<0.05$)。随着胃癌临床分期的增高, 分化程度的降低, 浸润深度的加深及淋巴结转移, 远处转移的出现, YB-1 蛋白的阳性表达亦增高($P<0.05$)。胃癌分化程度降低, 浸润深度加深, 淋巴结转移和远处转移出现 MMP-2 蛋白的表达也随之增强($P<0.05$)。**结论** FOXC-2、YB-1 与胃癌的发生发展及侵袭转移有关, 可能机制是通过激活上皮间质转化过程及上调转移相关分子 MMP-2 的表达从而促进癌细胞的侵袭转移。

【关键词】 胃癌 FOXC-2 YB-1 MMP-2 上皮间质转化 转移

Expression of FOXC-2 and YB-1 in Gastric Carcinoma and Its Role in Invasion and Metastasis JIN Xin¹, QIAN Jun¹, YU Da-jun¹, GUO Chen-xu¹, LI Nan², ZHU Qing², ZHAO Yan^{2△}. 1. Department of Surgical Oncology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233003, China; 2. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233003, China

△ Corresponding author, E-mail: 13955207249@139.com

【Abstract】Objective To investigate the expression of FOXC-2, YB-1 and related proteins and their influences on development, invasion and metastases in gastric carcinoma. **Methods** A total of 193 tissue samples were collected, including 50 cases of normal gastric mucosa, 50 cases of gastric mucosal intraepithelial neoplasia and 93 cases of primary gastric carcinoma. The 93 cases of primary gastric carcinoma included 74 cases of positive lymph node metastasis tissues, 19 cases of nonmetastasis tissues and 33 cases of distant metastasis tissues. Immunohistochemistry was used to detect the expression and distribution of FOXC-2, YB-1, E-cadherin, Vimentin and MMP-2 in normal and intraepithelial neoplasia, gastric carcinoma, positive lymph node metastasis tissues and distant metastasis tissues. **Results** The expressions of FOXC-2, YB-1, Vimentin and MMP-2 in gastric carcinoma were significantly higher than those in normal and intraepithelial neoplasia while the expression of E-cadherin was significantly lower ($P<0.05$). The expressions of FOXC-2, YB-1 were significantly correlated with low expression of E-cadherin and high expression of Vimentin and MMP-2 ($P<0.05$). The expression of FOXC-2 protein was significantly correlated with TNM stage, lymph node metastasis and distant metastases ($P<0.05$). The expression of YB-1 protein was significantly correlated with TNM stage, differentiation degree, invasion depth, lymph node metastasis and distant metastasis ($P<0.05$). The expression of MMP-2 protein was closely related to the degree of differentiation, invasion depth, lymph node metastasis and distant metastasis ($P<0.05$). **Conclusion** FOXC-2, YB-1 may be related to the occurrence, development, invasion and metastasis of gastric carcinoma. The possible mechanism is to promote the invasion and metastasis of cancer cells by activating the epithelial mesenchymal transition process and up regulating the expression of MMP-2.

【Key words】 Gastric carcinoma FOXC-2 YB-1 MMP-2 Epithelial-mesenchymal transition Metastasis

* 国家自然科学基金(No. 81173386)和安徽省高等学校自然科学研究一般项目(No. KJ2015B045by, No. KJ2015B040by)资助

△ 通信作者, E-mail: 13955207249@139.com

胃癌是我国常见的恶性肿瘤,但由于发病隐匿,早期多无症状或症状轻微,就诊时大多数患者已至病情晚期。转移是导致胃癌患者死亡的主要原因。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞在刺激因素作用下转化成间充质样细胞并伴随明显基因和表型改变的一种多阶段过程。研究表明^[1]该过程与肿瘤的侵袭转移相关,表现为细胞间的连接减少或消失,细胞角蛋白(CK)、E-钙黏蛋白(E-cadherin)等上皮性表型表达降低,而波形蛋白(Vimentin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)等间充质表型表达增高。基质金属蛋白酶-2(MMP-2)可以降解细胞外基质和基底膜以及一些非基质成分,在 EMT 过程中降解细胞间连接,实现上皮细胞向间质细胞的迁徙,促进肿瘤的侵袭和转移^[2]。文献提示叉头框 C2(fork head box C 2, FOXC-2)编码的蛋白是 EMT 过程中一个重要的调节因子^[3]。YB-1 亦可通过诱导 snail 和其他 EMT 相关转录因子的翻译来调控 EMT。但未见在胃癌组织中两者的表达及与 EMT 和 MMP-2 表达关系的相关报道。本研究采用免疫组化 Elivision 法分别检测正常胃黏膜、上皮内瘤变、胃癌及转移癌组织中 FOXC-2、YB-1、E-cadherin、Vimentin 和 MMP-2 的表达,初步分析以上标志物的相互关系及与胃癌病变进展及转移行为的相关性。

1 资料与方法

1.1 标本收集

收集我院临床病理科 2009 年 1 月至 2010 年 12 月间胃组织标本 193 例,其中正常胃黏膜 50 例(来自因轻度的炎症性病变而活检的病例),胃黏膜上皮内瘤变 50 例(低级别上皮内瘤变 10 例,高级别 40 例),胃癌原发灶组织 93 例(组织学类型均为腺癌),胃癌患者淋巴结组织和有转移的远处器官组织作为研究对象。所有病例由 2 位病理医师利用多头显微镜复阅达成共识性诊断。胃癌患者临床信息:男 67 例,女 26 例。年龄 37~85 岁,中位年龄为 59 岁。49 例肿瘤直径 ≥ 3 cm,44 例 < 3 cm。浸润深度:未及浆膜层 32 例,突破浆膜层 61 例。根据 P-TNM 分期(国际 UICC1997 分期标准):I 期及 II 期患者 35 例,III 期及 IV 期患者 58 例。高、中分化癌 62 例,低分化癌 31 例。淋巴结转移阳性 74 例,淋巴结转移阴性 19 例。远处转移 33 例,其中肝脏 24 例,胰腺、卵巢、胆囊各 2 例,子宫、前列腺、肠管各 1 例。随访时间自确诊日期开始至 2015 年 12 月,以

门诊复查及电话调查相结合形式进行随访,死亡为终点,随访时间 2~78 个月,中位随访期 52 个月。

1.2 抗体与试剂

兔抗人 FOXC-2 多克隆抗体(1:100)和兔抗人 YB-1 多克隆抗体(1:100)购自美国 Abcam 公司。兔抗人 E-cadherin 单克隆抗体(即用型)、鼠抗人 MMP-2 单克隆抗体(即用型)、鼠抗人 Vimentin(即用型)单克隆抗体,二抗及 DAB 显色剂购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 免疫组化染色检测 FOXC-2、YB-1、Vimentin、MMP-2、E-cadherin 蛋白

将实验所需蜡块经切片、脱蜡、脱苯、水化等处理后,恒温箱中过夜,脱蜡、水化,PBS 冲洗,免疫组化经微波抗原修复后滴加相应抗体,按试剂盒说明书(Elivision 法)操作,中性树胶加盖玻片后封片、晾干。以 PBS 代替一抗为阴性对照。

1.4 结果判定

FOXC-2、YB-1、Vimentin、MMP-2 均主要表达在细胞浆内,以细胞浆内明显着色及强着色为阳性细胞。E-cadherin 以胞膜/胞浆内出现棕黄色颗粒为阳性。高倍镜下随机选取 5 个视野(每个视野观察细胞数不少于 200 个),按阳性细胞所占百分比及着色深浅进行结果判定。着色深浅等级:0=无着色(不表达),1=淡黄色(弱表达),2=棕黄色(中等表达),3=棕褐色(强表达);着色范围等级: $< 5\%$ 为 0 分,5%~25% 为 1 分,26%~50% 为 2 分,51%~75% 为 3 分, $> 75\%$ 为 4 分;以二者乘积分数为最终判定结果:3~5 分为弱阳性(+),6~9 分为中度阳性(++),10~12 分为强阳性(+++)^[4]。 < 3 分为阴性, ≥ 3 分为阳性。计算阳性率。

1.5 统计学方法

两样本率的比较采用卡方检验,相关性分析采用 Spearman 等级相关分析,生存分析用 Kaplan-Meier 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FOXC-2、YB-1、E-cadherin、Vimentin、MMP-2 蛋白在各种组织中的表达

见图 1~图 5、表 1,在正常及低级别上皮内瘤变胃组织中 FOXC-2、YB-1、Vimentin、MMP-2 蛋白阴性或仅偶尔弱阳性表达。在高级别上皮内瘤变组织中可见上述蛋白有一定程度表达,但表达较弱,不是所有的细胞均着色,而胃癌组织中上述因子表达较强,呈棕黄色或棕褐色颗粒分布于癌细胞的胞

浆内。淋巴结及远处转移灶中阳性表达亦较强。上述因子在胃癌原发灶及转移灶组织中的表达均高于正常及上皮内瘤变组($P < 0.05$)。YB-1 在正常及低级别上皮内瘤变胃黏膜中仅偶见胞核着色。而

胃癌原发灶及伴有转移的组织中,YB-1 蛋白在细胞核中表达明显增强。E-cadherin 在正常、上皮内瘤变及胃癌组的胞膜/胞浆表达则逐渐减少。胃癌淋巴结未转移组中E-cadherin、Vimentin的阳性率分

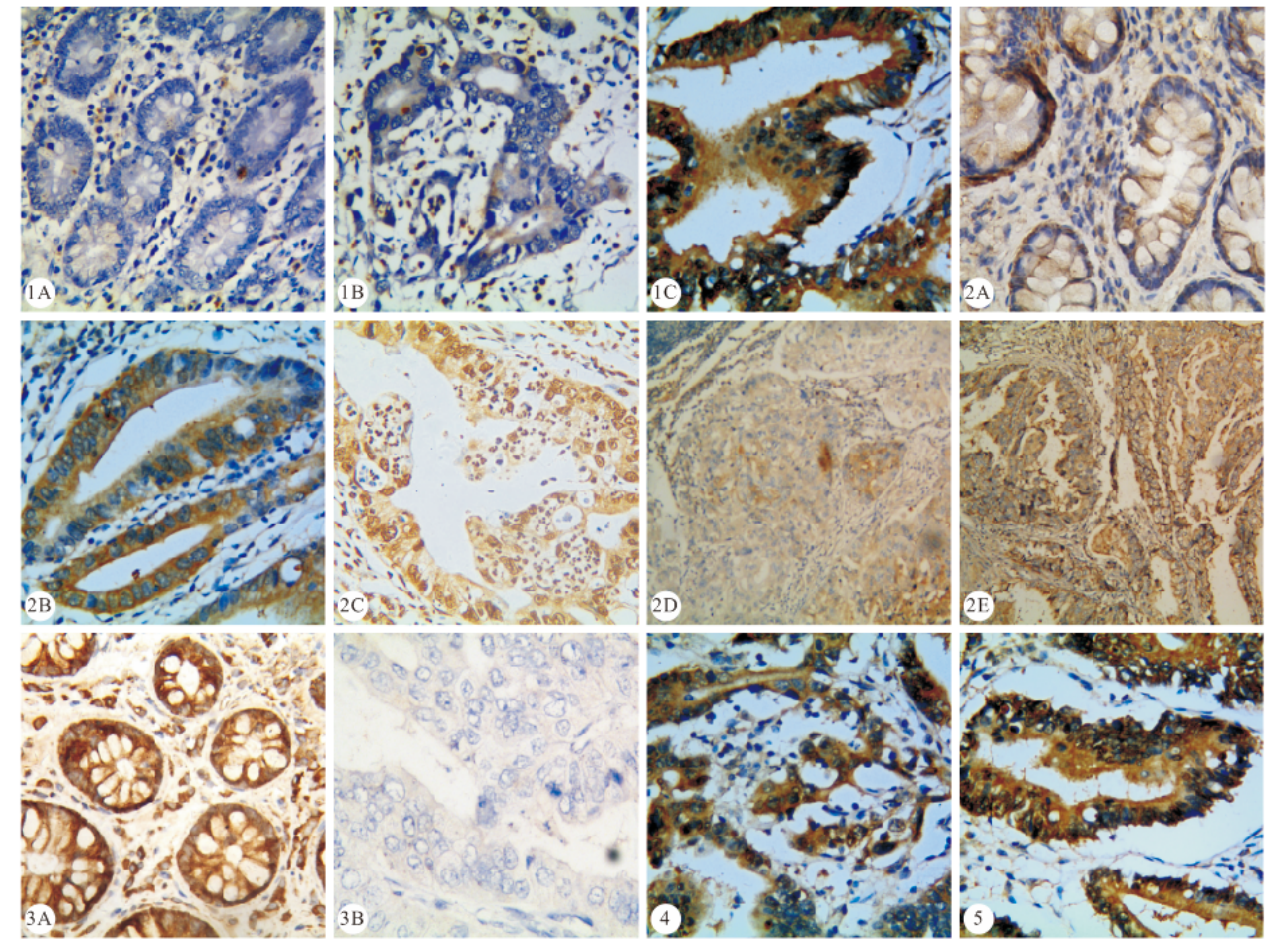


图 1 FOXC-2 在各组组织中的表达。Elivision 法 ×400

图 2 YB-1 在各组组织中的表达。Elivision 法 ×400

图 3 E-cadherin 在正常组织和胃癌组织中的表达。Elivision 法 ×400

图 4 Vimentin 在胃癌中的阳性表达。Elivision 法 ×400

图 5 MMP-2 在胃癌中的阳性表达。Elivision 法 ×400

Fig 1 Expression of FOXC-2 in tissues, Elivision ×400

Fig 2 Expression of YB-1 in tissues, Elivision ×400

Fig 3 Expression of E-cadherin in tissues, Elivision ×400

Fig 4 Expression of Vimentin in gastric carcinoma tissue, Elivision ×400

Fig 5 Expression of MMP-2 in gastric carcinoma tissue, Elivision ×400

1A, 2A, 3A: Normal gastric mucosa; 1B, 2B: Gastric mucosal intraepithelial neoplasia; 1C, 2C, 3B: Gastric carcinoma; 2D: Lymph node metastasis tumor; 2E: Distant metastatic tumor

表 1 胃组织中 FOXC-2,YB-1,E-cadherin,Vimentin 和 MMP-2 的阳性表达/例数(%)

Table 1 Positive expressions of FOXC-2,YB-1,E-cadherin,Vimentin and MMP-2 proteins in different gastric tissues/case (%)

Group	n	FOXC-2 ⁺	YB-1 ⁺	E-cadherin ⁺	Vimentin ⁺	MMP-2 ⁺
Normal	50	7 (14.00)	9 (18.00)	44 (88.00)	0 (0)	18 (36.00)
Low intraepithelial neoplasia	10	2 (20.00)	3 (30.00)	6 (60.00)	1 (10.00)	5 (50.00)
High intraepithelial neoplasia	40	14 (35.00)	16 (40.00)	27 (67.50)	5 (12.50)	19 (47.50)
Gastric carcinoma	93	45 (48.39) *	63 (67.74) *	32 (34.41)	28 (30.11) *	53 (56.99) *
Lymph node metastasis (+)	74	43 (58.11) *	54 (72.97) *	15 (20.27)	26 (35.13) *	49 (66.22) *
Lymph node metastasis (—)	19	2 (10.53) [△]	9 (47.37) [△]	17 (89.47) [△]	2 (10.53) [△]	4 (21.05) [△]
Distant metastasis	33	23 (69.70) *	25 (75.76) *	15 (45.45)	2 (6.06)	27 (81.82) *

* $P < 0.05$, vs. normal, low intraepithelial and high intraepithelial neoplasia group; Δ $P < 0.05$, vs. lymph node metastasis (+) group

别为 89.47%、10.53%，而转移组为 20.27%、35.13%，组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。FOXC-2、YB-1、MMP-2 蛋白在淋巴结转移组阳性表达率高于无淋巴转移组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。同时远处转移灶中三者的表达相比胃癌原发灶也均有不同程度的增强。

2.2 FOXC-2、YB-1 和 MMP-2 蛋白在胃癌中的表达及与临床病理因素的关系

表 2 胃癌组织中 FOXC-2、YB-1、MMP-2 蛋白的表达与临床病理特征的关系

Table 2 The relationship between FOXC-2, YB-1, MMP-2 protein expressions and clinicopathological characteristics in GC										
Characteristic	<i>n</i>	FOXC-2 protein		<i>P</i>	YB-1 protein		<i>P</i>	MMP-2 protein		<i>P</i>
		—	+		—	+		—	+	
Gender				0.465			0.425			0.581
Male	67	33	34		20	47		30	37	
Female	26	15	11		10	16		10	16	
Age/yr.				0.648			0.434			0.682
≥50	58	31	27		17	41		24	34	
<50	35	17	18		13	22		16	19	
Tumor diameter/cm				0.123			0.156			0.975
≥3	49	29	20		19	30		21	28	
<3	44	19	25		11	33		19	25	
Differentiation				0.078			0.000			0.001
Well and moderate	62	36	26		12	50		34	28	
Poor	31	12	19		18	13		6	25	
Lymphatic metastasis				0.007			0.001			0.002
Negative	19	15	4		12	7		14	5	
Positive	74	33	41		18	56		26	48	
Distant metastases				0.002			0.000			0.007
Negative	60	38	22		10	50		32	28	
Positive	33	10	23		20	13		8	25	
pTNM stage				0.003			0.000			0.981
I + II	35	25	10		19	16		15	20	
III + IV	58	23	35		11	47		25	33	
Depth of invasion				0.128			0.000			0.001
Serosa inside	32	20	12		18	14		21	11	
Serosa outside	61	28	33		12	49		19	42	

经 Spearman 等级相关分析发现，胃癌原发灶组织中 FOXC-2 蛋白的表达与 YB-1 蛋白的表达呈弱正相关($r = 0.349, P < 0.001$)；FOXC-2、YB-1 蛋白的表达均与 MMP-2 蛋白的表达呈弱正相关($r = 0.283, 0.349, P < 0.001$)，与 Vimentin 的表达呈弱负相关($r = -0.367, -0.317, P < 0.001$)，与 E-cadherin 呈弱正相关($r = 0.391, 0.304, P < 0.001$)。见表 3。

2.4 胃癌患者的预后分析

Kaplan-Meier 法生存分析显示胃癌患者 FOXC-2 蛋白表达阳性组与阴性组的 5 年生存率分别为 27.3% 和 61.4%，差异有统计学意义($P < 0.05$)；YB-1 蛋白表达阳性组与阴性组的 5 年生存

统计分析结果(表 2)表明，随着胃癌 pTNM 分期提高、淋巴结转移和远处转移出现，FOXC-2 蛋白的表达增强($P < 0.05$)。随着分化程度的降低、浸润深度的加深及淋巴结转移、远处转移的出现，YB-1 蛋白和 MMP-2 蛋白的阳性表达亦增高($P < 0.05$)。

2.3 胃癌组织中 FOXC-2、YB-1 与 MMP-2、Vimentin 和 E-cadherin 表达的相关性

率分别为 21.9% 和 49.2%，差异有统计学意义($P < 0.05$)；MMP-2 蛋白表达阳性组与阴性组的 5 年生存率分别为 23.9% 和 54.7%，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 6。

表 3 胃癌组织中 FOXC-2、YB-1 表达与 E-cadherin、Vimentin、MMP-2 表达的关系

Table 3 The relationship between FOXC-2, YB-1 expressions and E-cadherin, Vimentin, MMP-2 expressions in GC

Index	E-cadherin		Vimentin		MMP-2	
	—	+	—	+	—	+
FOXC-2						
—	26	22	35	13	29	19
+	35	10	30	15	11	34
YB-1						
—	19	21	18	12	13	17
+	52	11	47	16	27	36

图 6 患者术后生存曲线

Fig 6 Survival curves of patients

3 讨论

我国是消化道恶性肿瘤的高发国家,发病率占全球 42.3%,每年新增胃癌病例数 40 余万例,居全球首位。胃腺癌作为胃癌最主要的组织学类型,占据了胃癌患者的绝大多数。转移是导致胃癌治愈率低、死亡率高的主要原因。深入研究胃癌转移的分子机制,将为临床治疗提供必要的理论基础。

胃癌转移是一个连续、多步骤的复杂生物学过程,涉及肿瘤微环境的改变、细胞迁移运动及肿瘤血管形成等过程。EMT 是胚胎发育中形态发生的重要部分,是一种基本的病理生理现象。近年来研究表明,在许多恶性肿瘤的侵袭转移中 EMT 过程也发挥着重要作用。此过程中上皮细胞的极性和黏附性丧失,变成运动能力更强的梭形,赋予肿瘤细胞更强的侵袭和转移能力。通过 EMT 肿瘤细胞不仅获得了迁移侵袭能力,还被赋予包括自我更新、抗凋亡及耐药在内的一系列干细胞特质。EMT 的重要标志是 E-cadherin 表达的下调同时伴有以 Vimentin 为主的间充质表型的上调。我们课题组在前期研究中就证实^[5]在胃腺癌组织中 Twist 可能通过抑制 E-cadherin 的表达诱导 EMT 的发生而促进肿瘤的浸润和转移,具有肿瘤干细胞特性的细胞也更易发生 EMT 过程。但 EMT 的发生机制复杂,涉及多条信号通路、众多转录因子及下游相关基因。

FOXC-2 是叉头框转录因子超家族成员,基因定位于 16q24.3,其编码的蛋白参与胚胎发育、机体代谢调节、脉管系统的发育及肿瘤血管生成等过程^[6]。近年来的研究表明,FOXC-2 作为一种新的 EMT 转录因子,在恶性肿瘤的侵袭和转移中发挥作用。研究显示^[7]: FOXC-2 的过表达能诱导 Twist, Snail 和 TGF- β 的表达,诱导上皮标志物的移位,促进间质分化,上调间质标志物的表达,并诱导 MMP-2 和 MMP-9 的表达。FOXC-2 还可通过直接下调 P120 蛋白间接抑制上皮标志物 E-

cadherin 的表达而参与 EMT 过程。实验证实 FOXC-2 在乳腺癌、结肠癌等组织中高表达^[8-9],本实验结果显示,FOXC-2 在胃癌组、淋巴结转移组及远处转移组呈高表达,在正常胃组织中很少表达或不表达,其表达与肿瘤的临床 TNM 分期,淋巴结转移和远处转移有关。FOXC-2 的高表达与 E-cadherin 的低表达及 Vimentin 的高表达密切相关。综合以上结果提示 FOXC-2 的高表达促进了胃癌的发生、发展和转移,可能通过抑制 E-cadherin 的表达促进 EMT 的发生而在肿瘤的发生、浸润和转移中发挥作用。

YB-1 属于 Y-box 结合蛋白家族成员之一,基因定位于染色体 1p34,是从细菌到人类的细胞中均广泛表达的转录因子。它是一种与肿瘤的生长、增殖及耐药性密切相关的多功能蛋白,参与基因的转录调节、RNA 剪切、mRNA 翻译、DNA 损伤修复、细胞增殖和再生调节等多种过程^[10]。越来越多的证据提示 YB-1 也可通过作用于 EMT 相关转录因子及信号通路来调控 EMT 过程,从而影响肿瘤的侵袭转移,在调控 EMT 相关转录因子的网络中起到了重要作用。通常情况下 YB-1 因与 mRNA 结合而位于细胞浆中,而当其调节转录时则在细胞核中表达。研究发现 YB-1 在某些恶性肿瘤如前列腺癌、非小细胞肺癌等^[11-12]中过表达且在一些癌细胞核内异常聚集。YB-1 的表达量随病情恶化而增加,与这些恶性肿瘤的发生、发展呈高度相关性。本实验观察到:在正常胃黏膜 YB-1 不表达或仅有少数细胞弱表达,在上皮内瘤变及胃癌组中癌细胞的胞浆可见深染的棕褐色或棕黄色颗粒,同时细胞核内亦可见阳性表达。YB-1 在正常,上皮内瘤变及癌变组表达率差异均具有统计学意义,在转移组和非转移组中的差异也具有统计学意义($P < 0.05$)。提示 YB-1 参与胃黏膜上皮内瘤变进展、癌变及转移过程。和 FOXC2 一样,YB-1 的高表达与 E-cadherin 的低表达及 Vimentin 和 MMP-2 的高表达密切相

关,和临床分期及淋巴结及远处转移潜能明显相关,提示 YB-1 作为 EMT 的诱导因子,不仅参与了胃黏膜上皮内瘤变进展和癌变过程,还可以通过上调 MMP-2 的表达诱导 EMT 的发生而在肿瘤转移中发挥作用。

肿瘤转移过程多阶段步骤中的关键步骤之一是细胞外基质和基底膜的降解破坏。MMPs 是重要的蛋白水解酶家族,可以降解细胞外基质和基底膜以及一些非基质成分,影响肿瘤细胞的微环境,从而促进肿瘤的侵袭和转移^[13]。目前研究证实 MMP-2 是与肿瘤侵袭关系最为密切的基质金属蛋白酶之一,它与 EMT 过程也存在密切联系。既可以作为 EMT 的标志物,又可以作为 EMT 的诱发因素,在多种肿瘤的侵袭和转移中起着重要作用^[14]。本实验免疫组织化学结果提供了 FOXC-2、YB-1、E-cadherin、Vimentin、MMP-2 表达相关的直接证据。我们发现 FOXC-2、YB-1、Vimentin、MMP-2 均在正常胃黏膜、上皮内瘤变及胃癌组中表达逐步增强,相反,E-cadherin 的表达逐步减弱。相关性分析显示,FOXC-2、YB-1、Vimentin、MMP-2 的表达之间存在较强的正相关且均与 E-cadherin 表达存在负相关关系,即 E-cadherin 低表达与 FOXC-2、YB-1、Vimentin、MMP-2 的表达上调有关。实验同时发现在转移的淋巴结中,E-cadherin 表达与原发灶相比下降明显,而形成的远处转移灶则又出现了一定程度的升高,这与文献中远处转移部位的癌细胞克隆会经历一个相反的过程,即间质-上皮转化,转移性癌细胞重新获得上皮表型相一致^[15]。我们推测:FOXC-2、YB-1 可能通过上调 MMP-2 的表达诱导 EMT 的发生参与胃癌的进展及转移。但该调控机制十分复杂,涉及到一系列的分子事件及调控通路。我们下一步的工作是从胃癌组织中提取这些基因,进行相关分子机制研究。预后分析表明胃癌组织中 FOXC-2、YB-1、MMP-2 表达阳性的患者预后均较阴性患者更差,提示三者的表达对判断预后也有一定价值。

综上所述,FOXC-2、YB-1 均是胃癌发生侵袭转移的关键分子,参与胃癌的演变进展,深入研究这两个指标与基质金属蛋白酶 MMP-2 和 EMT 的关系可为胃癌进展和转移机制及评判生物学行为提供重要参考。但本研究中各指标间相关性较弱,还需要进一步采用其他检测方法对蛋白表达进行交叉验

证。

参 考 文 献

- [1] GURZU S, TURDEAN S, KOVECSI A, *et al.* Epithelial-mesenchymal, mesenchymal-epithelial, and endothelial-mesenchymal transitions in malignant tumors: an update. *World J Clin Cases*, 2015, 3(5):393-404.
- [2] MARSON BP, LACCHINI R, BELO V, *et al.* Matrix metalloproteinase (MMP)-2 genetic variants modify the circulating MMP-2 levels in end-stage kidney disease. *Am Nephrol*, 2012, 35(3):209-215.
- [3] NISHIDA N, MIMORI K, YOKOBORI T, *et al.* FOXC2 is a novel prognostic factor in human esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(2):535-542.
- [4] 赵 艳, 金 鑫, 于东红, 等. 乙醛脱氢酶 1 在胃癌组织中的表达及与幽门螺杆菌 L 型感染的关系. *华中科技大学学报(医学版)*, 2014, 43(6):648-652.
- [5] 赵 艳, 金 鑫, 李 楠, 等. ALDH1, Twist 在胃癌组织中的表达及临床意义. *四川大学学报(医学版)*, 2016, 47(1):54-59.
- [6] SANO H, LEBOEUF JP, NOVITSKIY SV, *et al.* The FOXC2 transcription factor regulates tumor angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392(2):201-206.
- [7] NISHIDA N, MIMORI K, YOKOBORI T, *et al.* FOXC2 is a novel prognostic factor in human esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(2):535-542.
- [8] HOLLIER BG, TINNIRELLO AA, WERDEN SJ, *et al.* FOXC2 expression links epithelial-mesenchymal transition and stem cell properties in breast cancer. *Cancer Res*, 2013, 73(6):1981-1992.
- [9] WATANABE T, KOBUNAI T, YAMAMOTO Y, *et al.* Gene expression of mesenchyme forkhead 1 (FOXC2) significantly correlates with the degree of lymph node metastasis in colorectal cancer. *Int Surg*, 2011, 96(3):207-216.
- [10] ZHANG Y, RENG SR, WANG L, *et al.* Overexpression of Y-box binding protein-1 in cervical cancer and its association with the pathological response rate to chemoradiotherapy. *Med Oncol*, 2012, 29(3):1992-1997.
- [11] SHERIDAN CM, GROGAN TR, NGUYEN HG, *et al.* YB-1 and MTA1 protein levels and not DNA or mRNA alterations predict for prostate cancer recurrence. *Oncotarget*, 2015, 6(10):7470-7480.
- [12] HYOGOTANI A, ITO K, YOSHIDA K, *et al.* Association of nuclear YB-1 localization with lung resistance-related protein and epidermal growth factor receptor expression in lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 2012, 13(5):375-384.
- [13] WANG Y, LI M, XU Y, *et al.* Tumor necrosis factor- α regulates matrix metalloproteinase-2 expression and cell migration via ERK pathway in rat glomerular mesangial cells. *Cell Biol Int*, 2014, 38(9):1060-1068.
- [14] YAYKASLI KO, TURAN H, KAYA E, *et al.* Polymorphisms in the promoters of MMP-2 and TIMP-2 genes in patients with acne vulgaris. *Int J Clin Exp Med*, 2013, 6(10):967-972.
- [15] GOS M, MIŁOSZEWSKA J, PRZYBYŚZEWSKA M. Epithelial-mesenchymal transition in cancer progression. *Postepy Biochem*, 2009, 55(2):121-128.

(2017-08-21 收稿, 2017-12-07 修回)

编辑 汤 洁