

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.01.003

❖ 基础研究 ❖

# miR-320a、FOXQ1 在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征及预后的关系

董奇观<sup>1</sup>, 杨玉超<sup>2</sup>, 朱瑞武<sup>3</sup>, 杨岩<sup>4</sup>

(辽宁省健康产业集团抚顺总医院, 1. 肿瘤放射治疗科; 2. 神经内科; 3. 心胸外科; 4. 肿瘤放射治疗科, 辽宁 抚顺 113008)

**【摘要】目的:** 探讨 miR-320a 和转录因子叉头框蛋白 Q1 (FOXQ1) 在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征及预后的关系。**方法:** 选取 40 例胃癌患者为研究对象, 分别采用荧光定量聚合酶链式反应 (PCR) 及免疫组织化学 En Vision 法检测 miR-320a 和 FOXQ1 在癌组织及癌旁组织中的表达水平, 分析其与临床病理特征及预后的关系, COX 回归分析影响患者术后 3 年生存率的因素。**结果:** 癌组织中 miR-320a 相对表达量低于癌旁组织 ( $P < 0.05$ ); FOXQ1 在癌组织中的阳性表达率高于癌旁组织 ( $P < 0.05$ )。miR-320a、FOXQ1 表达水平与肿瘤直径、AJCC 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移及浸润程度有关 ( $P < 0.05$ )。40 例胃癌患者 3 年生存率为 70.00%。回归分析显示, 肿瘤直径、AJCC 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移及浸润程度及 miR-320a、FOXQ1 表达为影响胃癌预后的独立因素 ( $P < 0.05$ ); miR-320a 低表达和 FOXQ1 阳性表达患者 3 年生存率低于 miR-320a 高表达和 FOXQ1 阴性表达患者 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 胃癌组织中 miR-320a 表达量降低, FOXQ1 呈阳性表达, 且与疾病发生发展和不良预后有关。

**【关键词】** 胃癌; miR-320a; 叉头框蛋白 Q1; 临床病理特征; 临床预后

**【中图分类号】** R735.2 **【文献标志码】** A

## Expression of miR-320a and FOXQ1 in gastric cancer and their relationship with clinicopathological features and prognosis

DONG Qi-guan<sup>1</sup>, YANG Yu-chao<sup>2</sup>, ZHU Rui-wu<sup>3</sup>, YANG Yan<sup>4</sup>

(1. Department of Oncology Radiotherapy; 2. Department of Neurology; 3. Department of Cardiothoracic Surgery; 4. Department of Oncology Radiotherapy, Liaoning Health Industry Group Fukuang General Hospital, Fushun 113008, Liaoning, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the expression of miR-320a and transcription factor forkhead box protein Q1 (FOXQ1) in gastric cancer and their relationship with clinicopathological features and prognosis. **Methods:** This study retrospectively analyze the clinical data of 40 patients with gastric cancer. The expression of FOXQ1 in cancer tissues and adjacent tissues was detected by fluorescence quantitative polymerase chain reaction (PCR) and Immunohistochemical En Vision assay. The relationship of miR-320a and FOXQ1 with clinicopathological features and prognosis was analyzed. COX regression analysis was used to analyze the factors affecting the 3-year survival rate. **Results:** The relative expression level of miR-320a in cancer tissues was lower than that in adjacent tissues ( $P < 0.05$ ). The positive expression rate of FOXQ1 in cancer tissues was higher than that in adjacent tissues ( $P < 0.05$ ). The expression of miR-320a and FOXQ1 was related to tumor diameter, AJCC stage, tumor differentiation, lymph node metastasis and invasion ( $P < 0.05$ ). The 3-year survival rate of 40 patients with gastric cancer was 70.00%. COX regression analysis showed that, AJCC stage, tumor differentiation, lymph node metastasis and invasion, and expression of miR-320a and FOXQ1 were independent factors affecting the prognosis of patients ( $P < 0.05$ ). The 3-year survival rate of patients with low miR-320a expression and FOXQ1 positive expression was lower than that of patients with high miR-320a expression and FOXQ1 negative expression ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The expression level of miR-320a is decreased and FOXQ1 is positive in gastric cancer tissues, which is related to the occurrence and development of the disease and poor prognosis.

**【Key words】** Gastric cancer; miR-320a; FOXQ1; Clinicopathological feature; Clinical prognosis

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 患者表现为上腹不适、嗝气, 易被忽略, 发现时已处于中晚期<sup>[1]</sup>。了

解胃癌发生发展的机制及新型分子标记物, 有利于胃癌诊断和确定治疗靶点。microRNAs (miRNAs) 是

基金项目: 辽宁省自然科学基金指导计划项目 (20180550104)

作者简介: 董奇观 (1984 -), 男, 硕士, 主治医师。E-mail: dqg19842014@126.com

通讯作者: 杨岩。E-mail: 1187522874@qq.com

一类高度保守、长度为 19~24 个核苷酸的内源性非编码单链 RNA, 通过与靶基因 mRNA 的 3' 端非翻译区互补结合, 可参与增殖、分化、转移、血管形成、免疫应答等众多生物学过程<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>发现, miRNAs 在肿瘤形成、转移、血管形成、免疫应答中发挥调控作用。同时, 国外研究<sup>[4]</sup>表明, miR-320a 在胃癌患者血清及组织中低表达。叉头框蛋白 Q1 (fork head box Q1, FOXQ1) 能促进肿瘤细胞的生长、迁移<sup>[5]</sup>。生物信息学分析显示, miR-320a 在 FOXQ1 的 3' 端非翻译区存在潜在结合位点<sup>[6]</sup>。本研究旨在探讨 miR-320a 和转录因子叉头框蛋白 Q1 (FOXQ1) 在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征及预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月至 2018 年 1 月辽宁省健康产业集团抚矿总医院收治的 40 例胃癌患者为研究对象。其中男性 22 例, 女性 18 例; 年龄 40~70 岁, 平均 (53.71 ± 6.43) 岁; ≥ 50 岁 23 例, < 50 岁 17 例<sup>[7]</sup>; 肿瘤直径 ≥ 4 cm 15 例, < 4 cm 25 例<sup>[8]</sup>; 肿瘤位置: 胃贲 13 例, 胃体 10 例, 胃窦 15 例, 全胃 3 例; AJCC 分期<sup>[9]</sup>: I 期 8 例, II 期 20 例, III 期 12 例; 肿瘤分化程度<sup>[10]</sup>: 低分化 10 例, 中分化 14 例, 高分化 16 例; 淋巴结转移患者 18 例; 浸润程度: 深肌层浸润 13 例, 浅肌层浸润 10 例, 无浸润者 17 例。纳入标准: (1) 符合《胃癌诊断标准》中诊断, 并经病理学证实为腺癌<sup>[11]</sup>; (2) 年龄 40~70 岁; (3) 临床资料完整。排除标准: (1) 器质性疾病; (2) 合并其他恶性肿瘤者; (3) 胃癌切除前进行免疫及化疗等治疗; (4) 临床资料不完整者。

### 1.2 方法

1.2.1 样本采集 采集肿瘤组织两份, 一份放入 4% 甲醛中固定用于免疫化学染色, 一份用于提取 RNA。另在肿瘤边缘 5 cm 外采集癌旁组织, 液氮冷冻, -80℃ 保存。

1.2.2 荧光定量 PCR 检测 取 2 mm<sup>3</sup> 样本组织超声匀浆, 随后加入 1 mL TrizolTM Reagent 试剂 (上海创赛科技有限公司, 货号: 15596026), 室温静置 10 min 后加入 340 μL 氯仿, 震荡均匀, 4℃、12 000 rpm 离心 10 min, 吸取上层水相并加入等体积的异丙醇, 震荡均, 室温反应 10 min, 4℃、12 000 rpm 离心 10 min, 弃上清液, 室温放置 15 min 晾干, 焦碳酸二乙酯水溶解, 取 1 μL RNA 经 1% 琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 完整性, 采用核酸蛋白分析仪检测 RNA 纯度及浓度, 然后将 RNA 逆转录为 cDNA; 计算 RNA 需要量 (反应体系所需 RNA 量为 1 000 ng, 体系为 20

μL), 用 200 μL EP 管, 加入 RNA 的体积为 V = 1 000 ng/RNA 浓度, 剩余体积用无 RNA 酶的水定容至 10 μL; 配制反应试剂混合液; 吸取 10 μL 反应混合物加至每管 (每管 10 μL 反应试剂混合物 + 10 μL RNA 液), 混匀后置于冰上, 行逆转录; 将 cDNA 产物稀释 10 倍, -20℃ 保存待用。反应条件: 25℃ 10 min、30℃ 45 min、85℃ 5 min。以 cDNA 为模板, 按 Direce PCR Kit (上海钰博科技有限公司, 货号: YB302A) 说明进行 PCR 扩增。引物由上海生工生物工程股份有限公司合成。miR-320a 上游引物序列: 5'-GTT GGA TCC GGC GTT TCC TTC CGA CAT G-3', 下游引物序列: 5'-GCT GAA TTC GTC CAC TGC GGC TGT TCC-3', 扩增片段大小为 22 bp; U6 上游引物序列: 5'-CGC TTCA CGA ATT TGC GTG TCA T-3', 下游引物序列: 5'-GCT TCG GCA GCA CAT ATA CTA AAA T-3', 扩增片段大小为 370 bp; FOXQ1 上游引物序列: 5'-CGC GGA CTT TGC ACT TTG AA-3', 下游引物序列: 5'-AGC TTT AAG GCA CGT TTG ATG GAG-3', 扩增片段大小为 162 bp; β-actin 上游引物序列: 5'-TCC CTG TAT GCC TCT GG-3', 下游引物序列: 5'-TGT CAC GCA CGA TTT CC-3', 扩增片段大小为 134 bp。PCR 扩增反应体系为 20 μL<sup>[12]</sup>, 加入以下试剂: cDNA 1 μL、引物 1 μL、TaqMan GEx MASTERMix 10 μL, 加双蒸水补至 20 μL。反应条件: 95℃ 反应 10 min, 92℃ 反应 15 s, 60℃ 反应 1 min, 共 40 个循环。每个样本做 3 个复孔。得到的数据用 ABI 公司 (Applied Biosystems) 提供的软件 SDS2.4 计算<sup>[13]</sup>。选择 β-actin 作为 FOXQ1 的内参, 选择 U6 作为 miR-320a 的内参, 所有反应均在 PCR 仪中完成, 每个样本重复 3 次, 得到结果的 Ct 值 (threshold cycle) 定义为达到超出实时定量 PCR 反应中检测阈值时所需要的临界循环数。ΔCt 表示研究标本中 miRNA 相对内参的表达量,  $ACt = Ct_{miRNA} - Ct_{U6}$ , 以  $2^{-\Delta Ct}$  表示 miRNA 相对表达量,  $\Delta\Delta Ct = (Ct_{miRNA} \text{ 癌组织} - Ct_{U6} \text{ 癌组织}) - (Ct_{miRNA} \text{ 癌旁组织} - Ct_{U6} \text{ 癌旁组织})$ , 计算出 miR-320a 相对表达量的平均值为 0.54, 以 miR-320a 相对表达量的平均值为界限, > 0.54 为 miR-320a 高表达, ≤ 0.54 为 miR-320a 低表达。

1.2.3 免疫组织化学染色及结果判断 免疫组织化学染色按照 En Vision (试剂盒购于福州迈新生物技术开发有限公司, 货号: KIT-5020) 两步法进行: 使用 4% 甲醛固定标本 24 h, 常规石蜡包埋, 制作切片, 切片浸于 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液中 3 min, 柠檬酸高压抗原修复 10 min, -抗 4℃ 孵育过夜, 通用型二抗-HRP 聚合物, 37℃ 孵育 30 min, 滴加 DAB 显示, 显微镜下观察显色情况, 苏木素复染, 0.1% 盐酸乙醇分化, PBS 冲洗返蓝, 乙醇脱水、透明、中性树胶封固。用

阳性切片作为阳性对照,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。FOXQ1 结果由两位有经验的病理医师采用 Greens-pan 半定量法判断阳性细胞及细胞染色强度<sup>[14-15]</sup>;每例观察 5 个以上高倍视野(400×),计数不少于 1 000 个细胞中的阳性细胞数。FOXQ1 表达阳性参考 Liang 等<sup>[16]</sup>的判定标准:阳性细胞率≤10%为 0 分,11%~25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 3 分,>75%为 4 分;染色强度浅黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。将阳性细胞率得分和染色强度得分相乘即为最后得分,0~3 分定义为阴性,4~12 分定义为阳性。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行独立样本 *t* 检验;计数资料以[*n*(%)]表示,行  $\chi^2$  检验;相关性采用 Cox 回归模型分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 癌组织和癌旁组织 miR-320a 表达量比较

癌组织中 miR-320a 相对表达量低于癌旁组织,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 癌组织和癌旁组织 FOXQ1 表达情况比较

FOXQ1 在癌组织中的阳性表达率高于癌旁组织,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2 及图 1。

表 1 癌组织和癌旁组织 miR-320a 及 FOXQ1 mRNA 相对表达量比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	癌组织( <i>n</i> =40)	癌旁组织( <i>n</i> =40)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
miR-320a	0.37±0.10	0.87±0.16	16.760	<0.001

表 2 癌组织和癌旁组织间 FOXQ1 表达[*n*(%)]

指标	癌组织( <i>n</i> =40)		癌旁组织( <i>n</i> =40)		$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
	阳性	阴性	阳性	阴性		
FOXQ1	25(62.50)	15(37.50)	9(22.50)	31(77.50)	13.095	<0.001

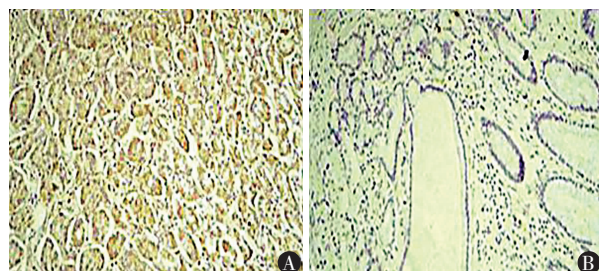


图 1 癌组织和癌旁组织 FOXQ1 表达

A.癌组织;B.癌旁组织。

### 2.3 miR-320a 及 FOXQ1 表达水平与胃癌患者临床病理特征的关系

miR-320a 及 FOXQ1 表达水平与肿瘤直径、AJCC 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移及浸润程度有关( $P < 0.05$ );与年龄、性别、肿瘤位置无关( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 miR-320a 及 FOXQ1 表达水平与胃癌患者临床病理特征的关系[*n*(%)]

项目	例数	miR-320a 低表达	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	FOXQ1 阳性	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)			0.395	0.530		0.061	0.804
<50	17	11(64.71)			11(64.71)		
≥50	23	17(73.91)			14(60.87)		
性别			0.173	0.677		2.182	0.140
男	22	16(72.73)			16(72.73)		
女	18	12(66.67)			9(50.00)		
肿瘤直径(cm)			6.222	0.123		14.400	0.001
<4	25	14(56.00)			10(40.00)		
≥4	15	14(93.33)			15(100.0)		
肿瘤位置			1.185	0.757		0.069	0.995
胃贲	13	8(64.54)			7(53.84)		
胃体	10	7(70.00)			6(60.00)		
胃窦	15	11(73.33)			9(60.00)		
全胃	3	2(66.67)			2(66.67)		
AJCC 分期			7.612	0.022		6.222	0.049
I 期	8	4(50.00)			4(50.00)		
II 期	20	12(60.00)			10(50.00)		
III 期	12	12(100.0)			11(91.67)		
肿瘤分化程度			7.347	0.025		8.571	0.010
低分化	10	10(100.0)			10(100.0)		
中分化	14	10(63.16)			8(57.14)		
高分化	16	9(66.67)			7(43.75)		
淋巴结转移			5.560	0.018		6.061	0.014
是	18	16(88.89)			15(83.33)		
否	22	12(54.55)			10(45.45)		
浸润程度			8.730	0.013		7.324	0.024
深肌层	13	13(100.0)			12(92.31)		
浅肌层	10	6(60.00)			5(50.00)		
无	17	9(52.94)			8(47.06)		

### 2.4 影响胃癌患者预后的因素

对患者进行 3 年随访,随访时间至 2021 年 2 月,均无失访,以死亡为随访终点事件。40 例患者死亡 12 例,3 年生存率为 70.00%。单因素结果显示,肿瘤直径、AJCC 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移、浸润程度及 miR-320a、FOXQ1 表达为影响患者预后的因素 ( $P < 0.05$ );多因素分析显示,肿瘤直径、AJCC 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移及浸润程度及 miR-320a、FOXQ1 表达为影响患者预后的独立因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 影响胃癌患者预后的因素

变量	单因素			多因素		
	HR 值	95% CI	P 值	HR 值	95% CI	P 值
年龄	1.214	1.264 ~ 2.720	0.146	1.235	1.167 ~ 1.312	0.195
性别	1.208	1.255 ~ 2.681	0.153	1.228	1.159 ~ 1.316	0.198
肿瘤位置	1.170	1.231 ~ 2.685	0.273	1.343	0.804 ~ 3.309	0.112
肿瘤直径	6.685	2.077 ~ 7.042	0.030	2.947	0.930 ~ 4.952	0.015
AJCC 分期	7.761	2.154 ~ 6.594	0.004	2.938	0.924 ~ 4.947	0.016
肿瘤分化程度	4.227	1.210 ~ 7.592	0.022	2.274	1.572 ~ 5.892	0.019
淋巴结转移	8.045	1.236 ~ 7.014	0.003	2.236	1.481 ~ 6.038	0.030
浸润程度	11.851	1.505 ~ 8.790	0.002	7.760	2.064 ~ 9.266	0.001
miR-320a	11.403	1.440 ~ 7.795	0.010	5.226	1.274 ~ 8.275	0.002
FOXQ1	11.388	1.382 ~ 7.263	0.011	5.176	1.192 ~ 7.993	0.005

### 2.5 miR-320a 及 FOXQ1 表达与预后的关系

miR-320a 低表达和 FOXQ1 阳性表达患者 3 年生存率低于 miR-320a 高表达和 FOXQ1 阴性表达患者 (60.71% vs. 91.67%,  $\chi^2 = 3.832, P = 0.039$ , 56.00% vs. 93.33%,  $\chi^2 = 6.222, P = 0.013$ )。见图 2 及图 3。

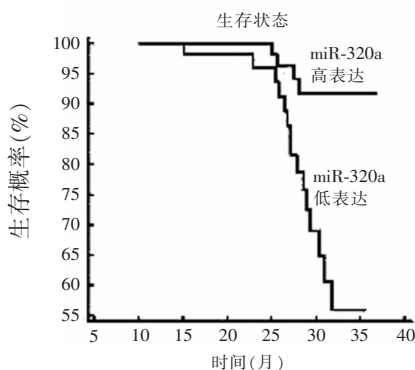


图 2 miR-320a 表达水平与预后的关系

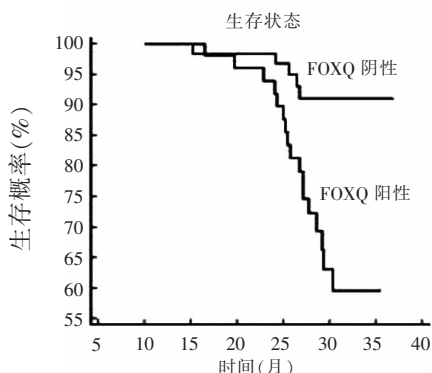


图 3 FOXQ 表达水平与预后的关系

## 3 讨论

2012 年全球新发胃癌 95.1 万,我国约占 50%,且死亡率约占 45%<sup>[17]</sup>。因此,早诊断及治疗对改善预后至关重要。miRNA 是一类高度保守、长约 19~24 个核苷酸的内源性非编码单链 RNA,可能参与了增殖、分化、转移、血管形成、免疫应答等众多生物学过程<sup>[18]</sup>。miR-320a 已被证明是一种具有抑制肿瘤增殖和侵袭功能的 miRNA<sup>[19-20]</sup>。在结肠癌中,miR-320a 可抑制细胞转移、生长及增殖<sup>[21]</sup>;miR-320a 通过抑制 Wnt/p-catenin 通路抑制前列腺癌的干细胞特性<sup>[22]</sup>;在白血病细胞中 miR-320a 通过靶定 CD71 抑制增殖<sup>[23]</sup>;在非小细胞肺癌中,miR-320a 可抑制内皮细胞血管形成和肿瘤细胞迁移<sup>[24]</sup>。此外,miR-320a 能重塑基质纤维细胞,减慢肿瘤发展。另有报道<sup>[25]</sup>表明,miR-320a 具有癌基因的作用。丁兢等<sup>[26]</sup>研究表明,miR-320a/c/d 通过抑制抑癌基因的表达促进肝癌细胞迁移。而本研究证实,癌组织中 miR-320a 相对表达量低于癌旁组织 ( $P < 0.05$ ),与唐淑丽等<sup>[27]</sup>研究一致,说明胃癌肿瘤形成过程中,miR-320 具有抑癌基因功能,其表达降低促进胃癌的形成。miR-320a 表达与肿瘤直径、AJCC 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移及浸润程度有关 ( $P < 0.05$ ),因此推测 miR-320a 表达降低参与了胃癌发生发展,与胃癌细胞增殖、侵袭与迁移中有关。此外,miR-320a 低表达的患者 3 年生存率低于 miR-320a 高表达的患者 ( $P < 0.05$ ),提示随着 miR-320a 表达的降低,胃癌病情进展快,恶性程度越高,可进一步促进癌细胞的转移,因此预后较差,进一步说明 miR-320a 可能是潜在的胃癌治疗靶点。

FOXQ1 是核转录调控因子,在发育、代谢、肿瘤及老化中具有重要作用,其通过 TGF-B/Smad 途径作为 NF-kB 的核内拮抗剂,阻止 NF-kB 乙酰化,减少 NF-kB 过度激活引起的肿瘤;并可减少 Shh 通路信号转导,抑制肿瘤侵袭转移。同时,Wnt/3-catenin 通路参与调控细胞的发育、增殖、分化和粘附<sup>[28]</sup>。相关研究<sup>[29]</sup>表明,FOXQ1 与胃上皮分化有关。同时杨欣怡等<sup>[30]</sup>研究发现,FOXQ1 表达与肿瘤转移及预后明显相关。本研究发现,FOXQ1 mRNA 相对表达量高于癌旁组织 ( $P < 0.05$ ),且 FOXQ1 在癌组织中的阳性表达率高于癌旁组织 ( $P < 0.05$ ),提示 FOXQ1 与胃癌发生相关。FOXQ1 表达与肿瘤直径、分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移及浸润程度有关,提示 FOXQ1 高表达可促进胃癌细胞增殖、侵袭与迁移。此外,FOXQ1 阳性患者 3 年生存率低于 FOXQ1 阴性患者 ( $P < 0.05$ ),提示胃癌中 FOXQ1 阳性表达

患者预后较差,可能与其对胃癌细胞转移和侵袭能力调节有关,说明 miR-320a 可能是潜在的胃癌治疗靶点。但本研究纳入例数较少,且对预后随访时间较短,下一步研究将扩大样本量进一步论证。

综上,miR-320a 低表达和 FOXQ1 阳性与胃癌生长、侵袭、转移及不良预后相关,可作为病情评估和预后的靶标分子。

## 参考文献

[1] 张智勇,贺海斌,裘丰,等. LncRNA ANCR 在胃癌患者肿瘤组织中表达的临床意义及其生物学效应研究[J]. 中华内分泌外科杂志,2021,15(2):158-163.

[2] He M,Wang J,Yin Z, et al. MiR-320a induces diabetic nephropathy via inhibiting MafB[J]. Aging (Albany NY),2019,11(10):3055-3079.

[3] 卜广超,刘淑玲. 胃癌组织 miR-1236-3p, miR-133a-3p 与临床病理特征的关系及预后影响因素分析[J]. 标记免疫分析与临床,2020,27(4):609-613,626.

[5] Ma P,Li Y,Zhang W, et al. Long Non-coding RNA MALAT1 Inhibits Neuron Apoptosis and Neuroinflammation While Stimulates Neurite Outgrowth and Its Correlation With MiR-125b Mediates PTGS2, CDK5 and FOXQ1 in Alzheimer's Disease[J]. Curr Alzheimer Res,2019,16(7):596-612.

[6] Xu J,You Q,Wei Z, et al. miR-519 inhibits epithelial-mesenchymal transition and biologic behavior of gastric cancer cells by down-regulating FOXQ1[J]. Int J Clin Exp Pathol,2020,13(3):425-436.

[7] 李丹,王德强,王宏宇,等. 胃癌家族史与胃癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. 临床肿瘤学杂志,2017,22(5):417-422.

[8] 宋圆圆,李晓丽. 磷酸化 STAT3 蛋白与胃癌患者预后及临床病理特征关系的 Meta 分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2020,29(2):148-154.

[9] 马晋平,袁凯涛. 第7版与第8版美国癌症联合会(AJCC)TNM分期系统对胃癌患者生存率差异的比较:一项韩国5507例患者的单中心研究[J]. 中华胃肠外科杂志,2017,20(12):1386.

[10] 陈乐乐,张开光,叶超,等. LETM1 在胃癌中的表达及其与预后的相关性分析[J]. 安徽医科大学学报,2019,54(9):1430-1434.

[11] 黄恒. FOXQ1 基因在肝细胞性肝癌中的表达及与临床病理特征的关系[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(15):58-61.

[12] Ying Z,Yan Z,Sui Z, et al. USPI4 de-ubiquitinates vimentin and miR-320a modulates USPI4 and vimentin to contribute to malignancy in gastric cancer cells[J]. Oncotarget,2017,30(8):48725-48736.

[13] 何东添,苏耀荣,蒋文川,等. miR-320a 表达与结直肠癌患者预后的关系[J]. 消化肿瘤杂志,2016,8(2):91-95.

[14] 刘湘鄂,吴天玉,许海,等. 转录因子 FOXP1 和 FOXQ1 在前列腺癌中的表达水平与临床病理参数及预后的关系[J]. 检验医学与临床,2019,16(18):2602-2606.

[15] 张曼,安成,郝林,等. 细胞分裂周期蛋白基因6半定量检测方法的条件建立[J]. 中华检验医学杂志,2005,26(4):197-199.

[16] Liang S,Yan X,Wang B, et al. Inc reased express ion offOXQ 1 isaprognostic marker for pa tients with gastric cancer[J]. Tumor Biol,2013,34(5):2605-2609.

[17] Venneman K,Huybrechts I,Gunter M, et al. The epidemiology of Helicobacter pylori infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection; A systematic review[J]. Helicobacter,2018,23(3):e12483.

[18] Munitiz V,Ortiz A,Ruiz de Angulo D, et al. Results of the different surgical options for the treatment of cancer of the esophagogastric junction;Review of the evidence[J]. Cir Esp (Engl Ed),2019,97(8):445-450.

[19] Zhu H,Zhai B,He C, et al. LncRNA TTN-AS1 promotes the progression of cholangiocarcinoma via the miR-320a/neuropilin-1 axis [J]. Cell Death Disease,2020,11(8):637.

[20] Costa C,Indovina P,Mattioli E, et al. P53-regulated miR-320a targets PDL1 and is downregulated in malignant mesothelioma[J]. Cell Death Dis,2020,11(9):748.

[21] 汤增秋,熊小亮. miR-320a 靶向 FOXQ1 抑制结肠癌细胞增殖和侵袭的分子机制[J]. 实验与检验医学,2017,35(2):167-170,192.

[22] 洪善超,殷皓,王婷婷,等. 微小 RNA-320a 在前列腺癌中的表达及其功能[J]. 中华实验外科杂志,2018,35(5):944-947.

[23] 杨桂花,赵旭宏,张春霞,等. miR-320 调节人慢性髓系白血病细胞系 K562 的增殖[J]. 基础医学与临床,2019,39(6):855-859.

[24] Wang J,Shi C,Wang J, et al. MicroRNA-320a is downregulated in non-small cell lung cancer and suppresses tumor cell growth and invasion by directly targeting insulin-like growth factor 1 receptor [J]. Oncology Letters,2017,13(5):3247-3252.

[25] Pan C,Gao H,Zheng N, et al. MiR-320 inhibits the growth of glioma cells through downregulating PBX3 [J]. Biological research, 2017,50(1):31.

[26] 丁妮,段斌炜,邸亮,等. 微小 RNA-320a 和钠氢交换调控因子 1 在肝细胞癌中的表达及机制[J]. 中国肝脏病杂志,2020,12(3):59-64.

[27] 唐淑丽,何匡邦,张纯慧,等. 胃癌组织中 miR-320a 和 CYLD 的表达及与临床病理特征及预后的关系[J]. 实用肿瘤学杂志, 2018,32(6):538-544.

[28] Hong X,Liu N,Liang Y, et al. Circular RNA CRIM1 functions as a ceRNA to promote nasopharyngeal carcinoma metastasis and docetaxel chemoresistance through upregulating FOXQ1 [J]. Mol Cancer,2020,19(1):33.

[29] Zhuang J,Cai P,Chen Z, et al. Long noncoding RNA MALAT1 and its target microRNA-125b are potential biomarkers for Alzheimer's disease management via interactions with FOXQ1, PTGS2 and CDK5[J]. Am J Transl Res,2020,12(9):5940-5954.

[30] 杨欣怡,李宁,邓文英,等. miRNA-96-5p 靶向调控叉头框蛋白 Q1 的表达抑制胃癌细胞增殖侵袭和上皮间质转化[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(3):193-199.

(收稿日期:2021-08-11

修回日期:2021-10-08)