

FOXP1 蛋白在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及预后意义*

张亚楠, 刘汉锋[△]

(广西医科大学第一附属医院西院肿瘤内科, 南宁 530007)

[摘要] **目的** 探讨叉头框转录蛋白 1(FOXP1)在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系。**方法** 收集 2008 年 1 月至 2013 年 12 月存档的 40 例 DLBCL 患者的石蜡标本,采用免疫组织化学方法检测 DLBCL 组织中 FOXP1 的表达情况,分析其与患者临床病理特征及经 R-CHOP 方案治疗后的临床预后关系,另以 40 例反应性增生淋巴结组织作为对照。**结果** 40 例 DLBCL 组织中 FOXP1 阳性表达率为 50.0%(20/40),显著高于对照组 17.5%(7/40), $\chi^2 = 9.488, P = 0.002$ 。其中生发中心(GCB)型 DLBCL 为 14.3%(2/14),非生发中心(non-GCB)型为 69.2%(18/26), $\chi^2 = 10.898, P = 0.01$ 。FOXP1 的表达与乳酸脱氢酶(LDH)水平、B 症状、国际预后指数(IPI)、病理分型密切相关($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 显示 FOXP1 阳性表达者的中位无病生存期(PFS)和中位总生存期(OS)较阴性表达者缩短($P < 0.05$)。单因素相关分析表明,临床分期、IPI 评分、病理分型及 FOXP1 的表达与患者生存期(PFS 和 OS)均相关($P < 0.05$);多因素回归分析显示临床分期 [$RR = 1.103, 95\%CI: 0.002 \sim 2.740, P = 0.001$], ($RR = 0.984, 95\%CI: 0.019 \sim 2.666, P = 0.002$)]和 FOXP1 的表达 [$RR = 0.315, 95\%CI: 0.035 \sim 0.965, P = 0.042$], ($RR = 0.385, 95\%CI: 0.119 \sim 0.834, P = 0.020$)]是 PFS 和 OS 独立的预测因素。**结论** FOXP1 高表达于 non-GCB 型 DLBCL,且可能是 DLBCL 的一个独立预后指标,提示预后不良。

[关键词] 叉头转录因子类;淋巴瘤,大 B 细胞,弥漫性;预后**[中图分类号]** R733.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)17-2368-03

Expression of FOXP1 in diffuse large B-cell lymphoma and its relationship with prognosis*

Zhang Yanan, Liu Hanfeng[△]

(Department of Oncology, the West Branch of the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530007, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical and prognostic significance of forkhead box protein1 (FOXP1) expression in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and its relationship with prognosis and clinicopathological features. **Methods** Immunohistochemistry was performed to determine the expression of FOXP1 in 40 DLBCL tissues from January 2008 to December 2013 and analyze its the correlations with clinicopathological features and prognosis (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone, R-CHOP). In addition, lymph reactive hyperplasia cases ($n = 40$) were chose as contrl group. **Results** All of the 40 DLBCL patients, 50% (20/40) were showed FOXP1 positive expression, however, which was 17.5% (7/40) in control group, the differences between them was statistically significant ($\chi^2 = 6.111, P = 0.013$). FOXP1 positive expression in non-germinal center B cell like (non-GCB) DLBCL (18/24, 69.2%) was significantly higher than that in germinal center B cell like (GCB) DLBCL (2/14, 14.3%), $\chi^2 = 10.898, P = 0.01$. FOXP1 expression was associated with LDH, B symptom, international prognostic index (IPI) factor score and pathologic types ($P < 0.05$). Kaplan-Meier demonstrated that the median progress free survival (PFS) and overall survival (OS) in FOXP1 positive expression patients were shorter than in FOXP1-negative cases. Univariate analysis showed that clinical stages, IPI factor scores, pathological type and FOXP1 expression were prognostic factors of PFS and OS. Meanwhile, Multivariate regression analysis indicated that clinical stages [$RR = 1.103, 95\%CI: 0.002$ to 2.740, $P = 0.001$], ($RR = 0.984, 95\%CI: 0.019$ to 2.666, $P = 0.002$)] and FOXP1 expression [$RR = 0.315, 95\%CI: 0.035$ to 0.965, $P = 0.042$], $RR = 0.385, 95\%CI: 0.119$ to 0.834, $P = 0.020$] were independent prognosis indicators for PFS and OS. **Conclusion** Compared to GCB DLBCL, FOXP1 was more expressed in non-GCB DLBCL. FOXP1 probably is a prognostic factor of PFS and OS for DLBCL, FOXP1 positive may indicate poor outcome.

[Key words] forkhead transcription factors; lymphoma, large B-cell; prognosis

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是一组在形态学、遗传学及病理特征上都具有明显异质性的非霍奇金淋巴瘤,此外,其异质性还表现在对治疗的反应不同。叉头框转录蛋白 1(forkhead box protein1, FOXP1)是一种翼型螺旋亚结构域转录因子,是 FOXP 亚家族 FOXP1~4 转录因子成员,广泛表达于各种正常细胞和肿瘤组织中^[1-5]。近年来,众多研究显示

FOXP1 在 DLBCL 中的表达与其预后相关,但研究结果尚有一定争议^[6-7]。本研究旨在探讨 FOXP1 在 DLBCL 的表达情况及其与临床病理特征和经 R-CHOP 方案治疗的患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 1 月至 2013 年 12 月本院病理科和广西医科大学附属肿瘤医院病理科存档的 40 例 DLBCL

* 基金项目:广西壮族自治区卫生厅课题基金资助项目(S200803)。 作者简介:张亚楠(1988-),硕士在读,主要从事肿瘤方面的研究。

[△] 通讯作者, Tel: (0771)3277289; E-mail: hanfengl@yahoo. fr.

石蜡标本,取材时均未接受手术及放化疗,且病理诊断结果均经 2 名病理医师确认。其中男 24 例,女 16 例;年龄 17~78 岁,中位年龄 49 岁,<60 岁者 31 例,>60 岁者 9 例;TNM 分期:I 期 3 例,II 期 12 例,III 期 10 例,IV 期 15 例;结外侵犯者 21 例。确诊后所有病例均采用 R-CHOP 方案(美罗华 375 mg/m² 静脉滴注,第 1 天;环磷酰胺 750 mg/m² 静脉滴注,第 1 天;表柔比星 50 mg/m² 静滴,第 1 天;长春新碱 1.4 mg/m² 静滴,第 1 天;泼尼松 100 mg 口服,第 1~5 天),21 d 为一个周期,化疗 6~8 个周期。另以 40 例反应性增生淋巴结组织作为对照。

1.2 随访 自确诊之日起,全部病例采用门诊复查或电话随访进行数据收集。随访截止时间为 2014 年 4 月 30 日,其中 2 例失访而不具备完整资料,随访率为 95%,失访病例以失访日期作为死亡日期。随访过程中患者死于其他疾病或意外、未能随访到患者或其家属、在随访截止日期尚生存的患者为截尾数据,统计学上按删失计算。

1.3 免疫组织化学 Envision 法 常规石蜡切片(4 μm)、脱蜡、水化后置于 EDTA (pH9.0)中,高压锅进行高温高压抗原修复 3 min,冷却后用 PBS 冲洗 3 min×3,再将 3%过氧化氢滴于组织上以阻断内源性过氧化物酶,常温 15 min 后 PBS 冲洗 3 min×3,滴加一抗 4℃孵育过夜;取出后置于 37℃恒温箱中复温 45 min,PBS 冲洗 5 min×3,滴加二抗 37℃孵育 30 min,PBS 冲洗 5 min×3;DAB 显色,显微镜下控制反应时间,苏木素衬染。以 0.01 mmol/L PBS 代替一抗作阴性对照。浓缩型兔抗人 FOXP1 单克隆抗体(稀释度 1:300)购自美国 Epitomics 公司;鼠抗人 CD10、Bcl-6 和 MUM-1 单克隆抗体(不需稀释)、二抗试剂盒及 DAB 显色剂均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

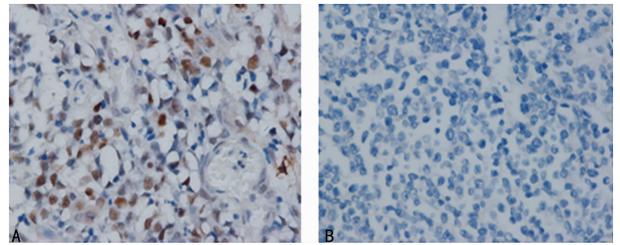
1.4 结果判定 阳性染色均为棕黄或棕褐色。FOXP1 定位于细胞核,染色结果评判标准为:0 级,<10%肿瘤细胞核染色;1 级,10%~30%肿瘤细胞核染色;2 级,31%~50%肿瘤细胞核染色;3 级,>50%肿瘤细胞核染色。评分 0 和 1 级判定为阴性(0~30%),2 和 3 级判定为阳性(>30%)^[8]。MUM-1、BCL-6 定位于细胞核,CD10 定位于细胞膜,结果判定均为:阳性细胞大于 30%计为阳性(+),阳性细胞小于 30%计为阴性(-)^[9]。根据 CD10、MUM-1 和 BCL-6 将 DLBCL 分为生发中心型(germinal center B cell like, GCB)和非生发中心型(non-germinal center B cell like, non-GCB)两种类型,其中 CD10(+)或(-)、BCL-6(+),MUM-1(-)为 GCB 型,CD10(-)、BCL-6(+),MUM-1(+),CD10(-)、BCL-6(-)、MUM-1(+))或(-)为 non-GCB 型^[9]。完全缓解(CR)是指所有的瘤块以及肿瘤的临床表现完全消失且持续至少 1 个月;无病生存期(PFS)指从确诊到疾病进展或死亡的时间;总生存期(OS)指从确诊到死亡或末次随访之间的时间。

1.5 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行统计分析。计数资料用率表示,比较用 χ^2 检验法,生存曲线用 Log-Rank 检验,生存分析用 Kaplan-Meier 法,多因素分析采用 COX 风险比例模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 FOXP1 在 DLBCL 中的表达 FOXP1 主要定位于细胞核,40 例 DLBCL 组织中 FOXP1 阳性表达率为 50.0%(20/40),见图 1;根据 CD10、MUM-1 和 BCL-6 3 个指标的表达情况分类,14 例为 GCB 型,26 例为 non-GCB 型,其中 GCB 型 FOXP1 的阳性表达率为 14.3%(2/14),non-GCB 型 FOXP1

的阳性表达率为 69.2%(18/26),差异有统计学意义($\chi^2 = 10.898, P = 0.01$),可见 FOXP1 主要表达在 non-GCB 型 DLBCL 中。另 40 例反应性增生淋巴结组织的 FOXP1 阳性表达率为 17.5%(7/40),与 DLBCL 组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 9.488, P = 0.002$),见图 1。



A: FOXP1 阳性表达; B: 阴性表达。

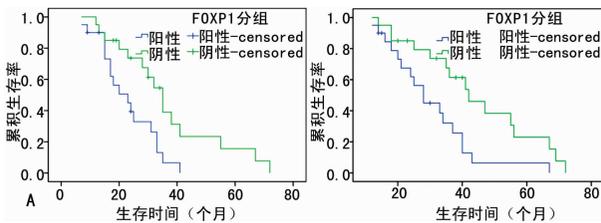
图 1 FOXP1 在 DLBCL 中的表达(免 Envision 法染×400)

表 1 FOXP1 在 DLBCL 中的表达与临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理参数	n	FOXP1 阳性	χ^2	P
性别			0.440	0.507
男	26	12(46.2)		
女	14	8(57.1)		
年龄(岁)			0.584	0.058
≤60	31	13(41.9)		
>60	9	7(77.8)		
临床分期			0.107	0.744
I-II	15	7(46.7)		
III-IV	25	13(52.0)		
LDH 水平			4.829	0.028
正常	16	5(31.2)		
升高	24	16(66.7)		
PS 评分			0.224	
0~1	33	19(57.6)		
2	6	1(16.7)		
结外侵犯			0.400	0.527
有	20	11(55.0)		
无	20	9(45.0)		
B 症状			4.912	0.027
有	19	6(31.6)		
无	21	14(66.6)		
IPI 评分(分)			7.025	0.008
0~2	31	19(61.3)		
3~4	9	1(11.1)		
Ki-67(%)			0.000	1.000
0~50	8	4(50.0)		
51~100	32	16(50.0)		
病理分型			10.898	0.001
GCB	14	2(14.3)		
non-GCB	26	18(69.2)		

2.2 FOXP1 在 DLBCL 中的表达与临床病理特征的关系
FOXP1 在 DLBCL 中的表达与乳酸脱氢酶(LDH)水平、B 症状、国际预后指数(IPI)评分、病理分型相关($P < 0.05$),与性别、年龄、临床分期、体力状况评分(PS)、结外侵犯及 Ki-67 无关($P > 0.05$),见表 1。

2.3 FOXP1 的表达与 DLBCL 的预后关系 40 例 DLBCL 患者的 CR 为 47.5%,2 年 PFS 为 52.5%,2 年 OS 为 82.5%。GCB 型 DLBCL 的 2 年 PFS 明显优于 non-GCB ($\chi^2 = 4.579$, $P = 0.032$),而 GCB 与 non-GCB 的 CR 与 OS 差异无统计学意义($P > 0.05$)。Kaplan-Meier 分析显示 FOXP1 阳性表达者的生存期较阴性表达者短。FOXP1 阳性表达者的中位无病生存期(PFS)和总生存期(OS)分别为 19 个月和 28 个月,而阴性表达者的 PFS 和 OS 则分别为 30 个月和 37 个月,差异均有统计学意义($\chi^2 = 3.900$, $P = 0.048$; $\chi^2 = 4.653$, $P = 0.031$)。单因素相关分析显示,临床分期、IPI 评分、病理分型及 FOXP1 的表达对患者的 PFS 和 OS 有显著影响($P < 0.05$);进一步将临床分期、IPI 评分、病理分型及 FOXP1 的表达纳入 COX 风险比例模型,结果表明临床分期[$RR = 1.103$, 95% $CI: 0.002 \sim 2.740$, $P = 0.001$], ($RR = 0.984$, 95% $CI: 0.019 \sim 2.666$, $P = 0.002$)]和 FOXP1 的表达[$RR = 0.315$, 95% $CI: 0.035 \sim 0.965$, $P = 0.042$], ($RR = 0.385$, 95% $CI: 0.119 \sim 0.834$, $P = 0.020$)]是 PFS 和 OS 独立的预测因素,见图 2。



A: FOXP1 表达与 PFS 的关系; B: FOXP1 表达与 OS 的关系。

图 2 FOXP1 表达与 PFS、OS 的关系

3 讨论

DLBCL 是成人中最常见的非霍奇金淋巴瘤,在形态学、遗传学及免疫表型上都有明显的异质性,至今仍未确立明确的预后分子标记物和分子模型。近年来尽管在传统的以环类为基础的 CHOP 方案中增加利妥昔单抗的应用使 DLBCL 患者的预后得到明显的改善^[10],但仍有部分患者难以 CR 或复发后治疗效果有限,这就需要找到更加准确的治疗靶点和预后标记物,从而进一步的提高 DLBCL 患者的疗效和改善预后。

FOXP1 蛋白是一种由 677 个氨基酸组成,相对分子质量约为 75×10^3 的翼型螺旋转录因子,隶属于 FOXP 亚家族。在 B 细胞的不同分化阶段的均有表达,但不表达于浆细胞,与 B 细胞发育和成熟、胚胎正常发育、心肌细胞发育、人类和禽类言语形成及运动神经元多样性和连接性相关^[11-14]。研究显示,FOXP1 蛋白的表达与 DLBCL 患者的预后相关,FOXP1 表达失调在 DLBCL 的发病机制中可能起着重要作用^[14]。也有研究认为 FOXP1 的表达与 DLBCL 患者的预后无关。本研究结果显示,FOXP1 在 40 例 DLBCL 组织中的阳性表达率为 50.0%,高于国外文献结果(18%~40%),其中,non-GCB 型 DLBCL 阳性表达率为 69.2%。FOXP1 主要表达于 non-GCB 型 DLBCL,与国内外多数研究结果相同^[7-15],但其表达的百分数却与其他研究结果一样参差不齐,造成这些差异的原因可能是准备组织的方法不同,或是样本自身差异所致,也可能是由于 FOXP1 表达阳性的评价标准不同。40 例 DLBCL 患者 2 年

PFS 为 52.5%,2 年 OS 为 82.5%,均优于胡成如等^[15]对 85 例经 CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者研究的生存期(2 年 PFS 为 46.5%,2 年 OS 为 68.8%),这可能与 R-CHOP 方案疗效优于 CHOP 方案有关。Kaplan-Meier 分析显示 FOXP1 阳性表达者的预后差于阴性表达者,FOXP1 阳性提示预后不良。多因素回归分析显示,临床分期和 FOXP1 的表达是 DLBCL 的 PFS 和 OS 的独立预测因素。

本研究发现,FOXP1 主要表达于 non-GCB 型 DLBCL,且 FOXP1 的表达与 DLBCL 的预后密切相关,可以作为其预后标记物,提示预后不良。这意味着可以针对性的以 FOXP1 蛋白作为靶点进行进一步研究,为治疗 DLBCL 开辟新的治疗方法和思路,从而有望进一步提高患者的疗效和改善其预后。

参考文献

- [1] Wang HK, Geng JL, Wen XM, et al. The transcription factor Foxp1 is a critical negative regulator of the differentiation of follicular helper T cells [J]. Nat Immunol, 2014, 15(7): 667-675.
- [2] Takashi S, Nobuhiro I, Kazuhiro I, et al. FOXP1, an estrogen-inducible transcription factor, modulates cell proliferation in breast cancer cells and 5-year recurrence-free survival of patients with tamoxifen-treated breast cancer [J]. Horm Cancer, 2011, 2(5): 286-297.
- [3] Li SR, Wang Y, Zhang YZ, et al. Foxp1/4 control epithelial cell fate during lung development and regeneration through regulation of anterior gradient 2 [J]. Development, 2012, 139(14): 2500-2509.
- [4] 沈琳, 陈波斌, 陈宇, 等. 原发性中枢神经系统淋巴瘤 FOXP1 和 Cyclin E 的表达及意义 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(8): 648-652.
- [5] 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): 1673-6273.
- [6] Hu CR, Wang JH, Wang R, et al. Both FOXP1 and p65 expression are adverse risk factors in diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in China [J]. Acta Histochemica, 2013, 115(2): 137-143.
- [7] Yu BH, Zhou XY, Li BZ, et al. FOXP1 expression and its clinicopathologic significance in nodal and extranodal diffuse large B-cell lymphoma [J]. Ann Hematol, 2011, 90(6): 701-708.
- [8] 吕明芬, 黄卡特, 李秉煦, 等. Foxp1 及 Ki-67 在皮肤基底细胞癌的表达 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2011, 27(5): 339-342.
- [9] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray [J]. Blood, 2004, 103(1): 275-282.
- [10] 彭鹏, 邹文蓉, 王瑜, 等. R-CHOP 与 CHOP 方案治疗生发中心和非生发中心来源 DLBCL 疗效评价 [J]. 现代医药卫生, 2013, 29(16): 1009-5519.
- [11] Rao DS, O'Connell RM, Chaudhuri AA, et al. O'Connell, Aadel A, Chaudhuri1, et al. MicroRNA-34a perturbs B lymphocyte development by repressing (下转第 2373 页)

达不到 CR,第一次采集干细胞量达两次移植所需,无论是经过一次动员 auto-PBSCT 的患者,再次动员干细胞,或是第一次移植前动员的干细胞于 -80°C 冰箱中保存半年,干细胞数均达移植所需,所有患者均获得造血功能重建。

复发难治性淋巴瘤是一类非常复杂的疾病,缓解率低、缓解持续时间短、进展迅速、总生存率低^[13]。关于两次造血干细胞移植的应用,Le Gouill 等^[14]对 15 例难治、复发高危 NHL 患者行两次 auto-HSCT 治疗,中位随访 20 个月(5~55 个月),总体生存率 67%。Haioun 等^[15]报道 36 例高危淋巴瘤患者予以两次 auto-HSCT,3 年总体存活率和无病生存率分别为 50% 和 47%。本组研究中,二次移植术前 4 例患者复发、2 例患者 PR,移植术后均完全缓解,有效率 100%。第二次移植因化疗药物的累积剂量增加,化疗药物对患者毒副作用也增加,本组第二次移植预处理方案做了改善,所有患者均能耐受预处理,均获造血功能重建。正常的造血干、祖细胞的损伤来源于大剂量化疗的毒副作用,有 4 例患者第二次移植前再次动员干细胞,经 2~3 次的采集达到移植所需;有 2 例患者第一次移植前采集干细胞达两次移植所需,既保证了第二次 auto-PBSCT 的数量及质量,又能减少患者痛苦和经费。

本研究认为两次 auto-PBSCT 治疗复发难治性 NHL 安全有效,可作为不能行 allo-HSCT 患者的挽救治疗,能再次最大程度清除体内的肿瘤细胞,来源不受限制,无 GVHD 等相关并发症,移植术后造血功能重建迅速,移植相关病死率低。本研究采用两次 auto-PBSCT,治疗疗效好,耐受性好,值得在临床中推广应用。

参考文献

- [1] 浦权.实用血液病学[M].2版.北京:科学出版社,2009:840-851.
- [2] 郭智,谭晓华,高锦,等.CIK 治疗耐药性非霍奇金淋巴瘤疗效观察[J].实用癌症杂志,2006,21(1):15-16,29.
- [3] Visani G, Malerba L, Stefani PM, et al. BeEAM(bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients[J]. Blood, 2011, 118(12):3419-3425.
- [4] 沈志祥,周励.复发难治性淋巴瘤的治疗进展[J].临床内科杂志,2005,22(9):580-582.

- [5] 张呈,陈昌南,林云笑,等.吉西他滨联合奥沙利铂和左旋门冬酰胺酶治疗复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤[J].现代肿瘤医学,2011,19(3):548-550.
- [6] Aribi M, Mesli N, Remla N, et al. Gemcitabine and treatment of diffuse large B-cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial in Algeria[J]. J Cancer Res Ther, 2010, 6(1):41-46.
- [7] 李明会,李玉富,尹青松,等. COAD-B 方案治疗复发及难治性非霍奇金淋巴瘤的临床研究[J].中华血液学杂志,2013,34(10):857-861.
- [8] 罗自勉,周新伏,旷文勇,等.自体骨髓间充质干细胞联合外周血造血干细胞移植治疗复发/难治性非霍奇金淋巴瘤[J].国际输血及血液学杂志,2013,36(2):106-109.
- [9] Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma[J]. Br J Hematol, 2008, 141(1):3-13.
- [10] Appelbaum FR. Hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: yesterday, today, and tomorrow[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(18):2927-2929.
- [11] Imamura R, Mouri F, Nomura K, et al. Successful treatment of small cell variant anaplastic large cell lymphoma with allogeneic peripheral blood stem cell transplantation, and review of the literature[J]. Int J Hematol, 2013, 97(1):139-143.
- [12] Chakraverty R, Mackinnon S. Allogeneic transplantation for lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(14):1855-1863.
- [13] 郭智,何学鹏,杨凯,等.血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 20 例临床分析[J].白血病·淋巴瘤,2012,21(1):42-46.
- [14] Le Gouill S, Moreau P, Morineau N, et al. Tandem high dose therapy followed by autologous stem-cell transplantation for refractory or relapsed high grade non-Hodgkin's lymphoma with poor prognosis factors: a prospective pilot study[J]. Haematologica, 2002, 87(3):333-334.
- [15] Haioun C, Mounier N, Quesnel B, et al. Tandem autotransplant as first line consolidative treatment in poor-risk aggressive lymphoma a pilot study of 36 patients[J]. Ann Oncol, 2001, 12(12):1749-1755.

(收稿日期:2014-11-10 修回日期:2015-02-16)

(上接第 2370 页)

- the Forkhead Box Transcription Factor Foxp1 [J]. Immunity, 2010, 33(1):48-59.
- [12] Chang SW, Mislankar M, Misra C, et al. Genetic abnormalities in FOXP1 are associated with congenital heart defects [J]. Hum Mutat, 2013, 34(9):1226-1230.
 - [13] Zhang Y, Li S, Yuan L, et al. Foxp1 coordinates cardiomyocyte proliferation through both cell-autonomous and nonautonomous mechanisms [J]. Genes Dev, 2010, 24(16):1746-1757.

- [14] Pariani MJ, Spencer A, Graham JM Jr, et al. A 785kb deletion of 3p14.1p13, including the FOXP1 gene, associated with speech delay, contractures, hypertonia and blepharophimosis [J]. Eur J Med Genet, 2009, 52(2/3):123-127.
- [15] 胡成如,王靖华,耿怀成,等.叉头框转录蛋白 1 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及预后意义[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(4):399-342.

(收稿日期:2014-11-28 修回日期:2015-02-20)