

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.08.022

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190325.1556.022.html(2019-03-26)

## HOXB9 在乳腺癌中的表达及其对预后的意义\*

朱梦柳,潘婷婷,马小鹏,邓福生<sup>△</sup>

(安徽医科大学附属省立医院普外科,合肥 230001)

**[摘要]** **目的** 探讨 HOXB9 在乳腺癌组织中的表达情况,分析其与乳腺癌患者临床病理特征及预后的关系。**方法** 采用免疫组织化学 SP 法检测 133 例,Western blot 检测 20 例乳腺癌及相匹配癌旁组织中 HOXB9 的蛋白表达水平。分析其表达与临床病理特征和预后的关系。**结果** 免疫组织化学结果和 Western blot 表明,HOXB9 在乳腺癌组织中的表达明显高于其相匹配的癌旁组织。HOXB9 高表达与 ER、HER2、ki-67 表达、淋巴结转移、复发率、Luminal-B 型有关。单因素和多因素分析表明 HOXB9 表达与乳腺癌患者术后的总体生存率(OS)密切相关。**结论** HOXB9 在乳腺癌中的高表达与肿瘤进展及预后不良相关。它有望作为乳腺癌患者预后的预测指标。

**[关键词]** HOXB9;乳腺肿瘤;免疫组织化学;存活率

**[中图分类号]** R318.0

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)08-1348-06

### Expression of HOXB9 in breast cancer and its significance for prognosis\*

ZHU Mengliu, PAN Tingting, MA Xiaopeng, DENG Fusheng<sup>△</sup>

(Department of General Surgery, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230001, China)

**[Abstract]** **Objective** The purpose of this study was to investigate the expression of HOXB9 in breast cancer tissues and to analyze its relationship with clinicopathological features and prognosis of breast cancer patients. **Methods** Immunohistochemical SP method was used to detect the expression of HOXB9 protein in 133 cases of breast cancer and corresponding adjacent tissues. The expression of HOXB9 protein in 20 cases of fresh breast cancer and corresponding adjacent tissues was detected by Western blot. The relationship between its expression and clinicopathological features and prognosis was analyzed. **Results** Immunohistochemical assay and Western blot suggested that the expression of HOXB9 in breast cancer tissues was significantly higher than the corresponding adjacent tissues. The high expression of HOXB9 in breast cancer tissues was significantly associated with ER, HER2, ki-67, lymph node status, recurrence rate and luminal B subtype. Univariate and multivariate analysis highlighted that the expression of HOXB9 was strongly correlated with the overall survival (OS) in patients undergoing breast cancer surgery. **Conclusion** The high expression of HOXB9 in breast cancer is associated with tumor poor progression and poor prognosis. It is expected to be a predictor of prognosis in breast cancer patients.

**[Key words]** HOXB9; breast neoplasms; immunohistochemistry; survival rate

尽管乳腺癌患者的治疗和总体预后已经得到了改善,但乳腺癌仍然是全世界女性最常见的癌症之一<sup>[1]</sup>。其临床病理因素如肿瘤大小、腋窝情况、淋巴结转移情况、病理分级和激素受体水平是乳腺癌治疗的主要影响因素<sup>[2]</sup>。近年来,多项研究报道 HOXB9 与多种恶性肿瘤的增殖、迁移和侵袭能力密切相关,如前列腺癌<sup>[3-4]</sup>、膀胱癌和甲状腺癌<sup>[5-7]</sup>、结肠癌<sup>[8]</sup>、肺癌<sup>[9]</sup>、卵巢癌<sup>[10]</sup>等。然而,HOXB9 在乳腺癌患者中的预后价值及其生物学功能尚不清楚。基于该领域研究

的不足,本研究首次通过检测 HOXB9 在乳腺癌组织中的表达,分析其表达水平与乳腺癌临床病理特征和预后的关系,探讨其在乳腺癌中的潜在临床价值。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2009 年 1 月至 2013 年 12 月在本院乳腺外科行乳腺癌手术的 133 例乳腺癌石蜡标本进行免疫组织化学实验。通过 Western blot 方法检测 20 例乳腺改良根治术切除的新鲜乳腺癌组织及其对应的癌旁组织(离肿瘤边缘 2 cm)中 HOXB9 蛋

\* 基金项目:安徽省高校科技基金(KJ2013Z122)。 作者简介:朱梦柳(1994-),在读硕士,主要从事甲状腺乳腺外科的研究。 △ 通信作者,E-mail:dengfusheng001@163.com。

白的表达水平。收集每位患者的临床病理数据,例如,年龄、雌激素受体(ER)表达水平、孕激素受体(PR)表达水平、人类表皮生长因子受体(HER2)表达水平、增殖细胞核抗原(ki-67)表达水平、肿瘤大小、淋巴结转移情况、分子分型(Luminal-A、Luminal-B、HER2 过表达、三阴型)等相关资料。本研究得到了每位患者的知情同意,并得到了本院临床实验室伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学 采用免疫组织化学染色 SP 法检测人乳腺癌术后标本中乳腺癌组织及其对应的癌旁组织 HOXB9 的表达部位及强度。操作步骤:4 μm切片,60 °C 烤片过夜;常规脱蜡水化,水洗;高温、高压修复 5 min;滴加一抗 4 °C 过夜;滴加二抗;滴加辣根酶标记链霉卵白素工作液 37 °C 孵育 20 min;二氨基联苯胺(DAB)显色;苏木素复染;显微镜观察;图像分析。HOXB9 表达的免疫反应性由本院的 2 名病理学专家独立评估。免疫组织化学一抗为美国 Molecular Tag 公司原装进口;多聚赖氨酸、二抗试剂盒及 DAB 显色试剂盒购自镇江厚普生物科技有限公司。

1.2.2 Western blot 在术后新鲜肿瘤组织和对应的癌旁组织进行取材,将组织剪碎,使用细胞裂解液提取蛋白。用蛋白质定量试剂盒(BCA)法进行蛋白水平测定。取 75~100 μg 蛋白进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),后转移至硝基纤维素滤膜,50 g/L 脱脂奶 37 °C 封闭 1 h,加入一抗(兔抗人 HOXB9 多克隆抗体、鼠抗人 β-actin 单克隆抗体均购自 Santa Cruz Biotechnonology 公司),于 4 °C 孵育过夜;加入二抗常温孵育 1 h,在凝胶成像仪内曝光成像,以 β-actin 为内参照。

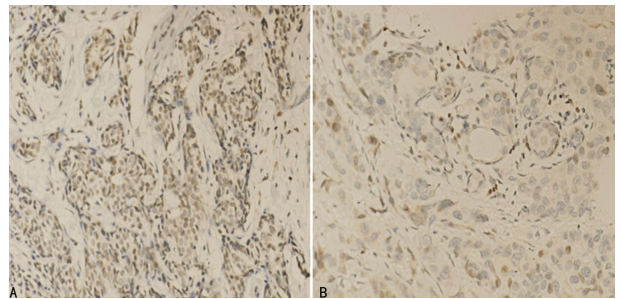
1.2.3 结果判定 ER 和 PR 在肿瘤细胞中表达大于或等于 1% 记为阳性<sup>[11]</sup>。免疫组织化学中 HER2 染色大于 75%,评分记 3+,判断为强阳性;HER2 染色 25%~75%,评分记 2+,需采用 FISH 法进一步检测 HER2 阳性;HER2 有染色且小于 25%,评分记 1+;HER2 无染色,评分记 0,0 及 1+ 视为阴性<sup>[12]</sup>。ki-67>14% 为高表达,Ki-67≤14% 为低表达<sup>[13-14]</sup>。乳腺癌的分子亚型分类如下:Luminal-A 型(ER 和 PR 阳性,HER2 阴性,ki-67 低表达);Luminal-B 型(ER 和/或 PR 阳性,且至少有以下 1 种:(1)HER2 阴性,Ki-67 高表达;(2)HER2 阳性;HER2 过表达型(ER 和 PR 阴性,HER2 阳性);三阴型(ER,PR 和 HER2 阴性)<sup>[15]</sup>。HOXB9 的表达用以下公式计算:免疫组织化学得分=标记强度得分×阳性细胞百分比得分<sup>[14]</sup>。染色强度得分可分为 0 分(-)、1 分(+)、2 分(++)、3 分(+++)。阳性细胞百分比得

分描述为 0 分(无染色),1 分(<25%),2 分(25%~<50%),3 分(50%~<75%)和 4 分(≥75%)。免疫组织化学得分大于或等于 6 分为高表达,<6 分为低表达。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件和 Graph Prism6.0 软件分析数据。HOXB9 蛋白表达与临床病理特征的关系采用非参数检验,两组间比较用 Mann-Whitney U 检验,多组之间用 Kruskal-Wallis 检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法,差异行 Log-rank 检验;多因素分析用 Cox 比例风险模型。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

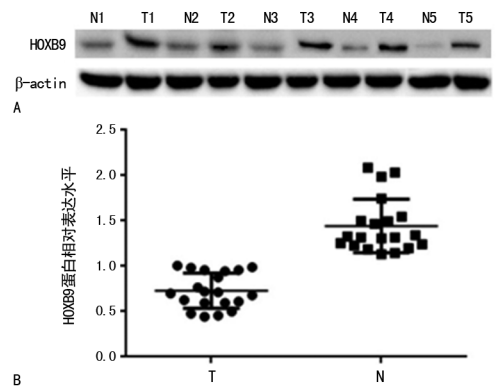
2 结果

2.1 HOXB9 在乳腺癌组织中高表达 133 例乳腺癌免疫组织化学结果和临床病理特征分析显示,乳腺癌组织中有 70 例(52.6%)高表达 HOXB9,癌旁组织中有 56 例(42.1%)高表达 HOXB9,差异有统计学意义(χ<sup>2</sup>=19.8,P<0.01)。HOXB9 在乳腺癌组织和癌旁组织的细胞核中高表达,见图 1。Western blot 表明在 20 个新鲜乳腺癌组织中有 18 个高表达(90.0%)。HOXB9 在乳腺癌和癌旁组织中表达水平分别为 1.10±0.04,0.70±0.10,差异有统计学意义(P<0.01),见图 2。



A:HOXB9 在乳腺癌组织中的高表达;B:HOXB9 在癌旁组织中低表达

图 1 HOXB9 在乳腺癌及癌旁组织中的免疫组织化学结果(×400)



A:Western blot;B:HOXB9 蛋白水平的统计分析;T:乳腺癌;N:癌旁组织

图 2 HOXB9 在 20 对乳腺癌及癌旁组织表达的 Western blot 结果

**2.2 乳腺癌临床病理资料与 HOXB9 表达的关系**

研究结果表明,高表达的 HOXB9 与乳腺癌组织中 ER 表达水平、HER2 表达水平、ki-67 表达水平、淋巴结转移、复发率、Luminal-B 型密切相关,差异有统计学意义 ( $P=0.030, P<0.01, P<0.01, P=0.016, P<0.01, P<0.01$ )。然而,HOXB9 表达水平与年龄、肿瘤大小、Luminal-A 型、HER2-过表达、三阴性乳腺癌无明显相关性,差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 HOXB9 的表达与乳腺癌患者临床病理参数的关系 ( $n, n=133$ )

临床病理参数	<i>n</i>	HOXB9 高表达	HOXB9 低表达	$\chi^2$	<i>P</i>
年龄				0.3	0.592
≤50 岁	88	28	60		
>50 岁	45	13	32		
肿瘤大小				0.5	0.477
≤20 mm	75	25	50		
>20~50 mm	36	10	26		
>50 mm	22	6	16		
淋巴结转移个数				5.8	0.016
0 个	63	13	50		
1~3 个	15	8	7		
≥4 个	55	20	35		
ER 表达				4.7	0.030
阴性	80	19	61		
阳性	53	22	31		
PR 表达				1.3	0.262
阴性	111	32	79		
阳性	22	9	13		
HER2 表达				19.6	<0.01
阴性	67	22	45		
阳性	66	47	19		
ki-67 表达				21.6	<0.01
≤14%	80	19	61		
>14%	53	22	31		
Luminal A 型				0.4	0.514
阴性	123	37	86		
阳性	10	4	6		
Luminal B 型				12.8	<0.01
阴性	91	23	68		
阳性	42	24	18		
HER2 过表达型				1.6	0.212
阴性	94	32	62		
阳性	39	9	30		

续表 1 HOXB9 的表达与乳腺癌患者临床病理参数的关系 ( $n, n=133$ )

临床病理参数	<i>n</i>	HOXB9 高表达	HOXB9 低表达	$\chi^2$	<i>P</i>
三阴性				1.4	0.234
阴性	91	31	60		
阳性	42	10	32		
复发				17.8	<0.01
是	85	37	48		
否	48	4	44		

**2.3 HOXB9 表达乳腺癌患者预后的关系** 随访并记录乳腺癌患者的生存期,随访时间为 20~96 个月,中位随访时间 66 个月。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,结果显示 HOXB9 高表达患者总生存期(OS)较 HOXB9 低表达患者短 [(58.0±2.5)个月 vs. (68.8±1.5)个月],  $P<0.01$ ,见图 3A。在 Luminal-B 型、Her2 过表达型及三阴性患者中,HOXB9 高表达患者 OS 较 HOXB9 低表达患者短,差异有统计学意义 [(52.4±3.0)个月 vs. (62.7±2.7)个月,  $P<0.01$ ; (60.4±5.2)个月 vs. (68.8±2.5)个月,  $P=0.008$ ; (58.5±5.8)个月 vs. (72.3±2.6)个月,  $P=0.041$ ],见图 3C~E。而 Luminal-A 型患者中,HOXB9 高表达患者 OS 与 HOXB9 低表达患者差异无统计学意义 [(76.0±6.3)个月 vs. (73.5±3.9)个月,  $P=0.251$ ],见图 3B。此外,单因素分析表明,HOXB9 表达 ( $P<0.01$ ),淋巴结转移 ( $P<0.01$ ),ki-67 表达 ( $P<0.01$ ),Luminal-B 型 ( $P=0.001$ )与乳腺癌患者的 OS 显著相关,见表 2。在 Luminal-B 型乳腺癌患者中,HOXB9 表达 ( $P<0.01$ )、淋巴结转移 ( $P=0.033$ )、ki-67 表达 ( $P=0.001$ )与 OS 显著相关;在 HER2 过表达型乳腺癌患者中,HOXB9 表达 ( $P=0.016$ )、淋巴结转移 ( $P=0.044$ )、ki-67 表达 ( $P=0.04$ )与 OS 显著相关;三阴性乳腺癌患者中,HOXB9 表达 ( $P=0.05$ )、淋巴结转移 ( $P=0.002$ )、ki-67 表达 ( $P=0.004$ )与 OS 显著相关;在 Luminal-A 型乳腺癌患者中无相关因素与 OS 相关,见表 2。多因素分析表明,乳腺癌患者中 HOXB9 表达 ( $P<0.01$ )、淋巴结转移 ( $P=0.001$ )、ki-67 表达 ( $P<0.01$ )是 OS 的独立影响因素。在 Luminal-B 型乳腺癌患者中,HOXB9 表达 ( $P=0.013$ )、淋巴结转移乳腺癌 ( $P=0.02$ )是 OS 的独立影响因素。在 HER2 过表达型乳腺癌患者中,HOXB9 表达 ( $P=0.026$ )、ki-67 表达 ( $P=0.002$ )是 OS 的独立影响因素。在三阴性乳腺癌患者中,HOXB9 表达 ( $P=0.037$ )、淋巴结转移 ( $P=0.003$ )是 OS 的独立影响因素。在 Luminal-A 型患者中,无因素与 OS 相关,见表 2。

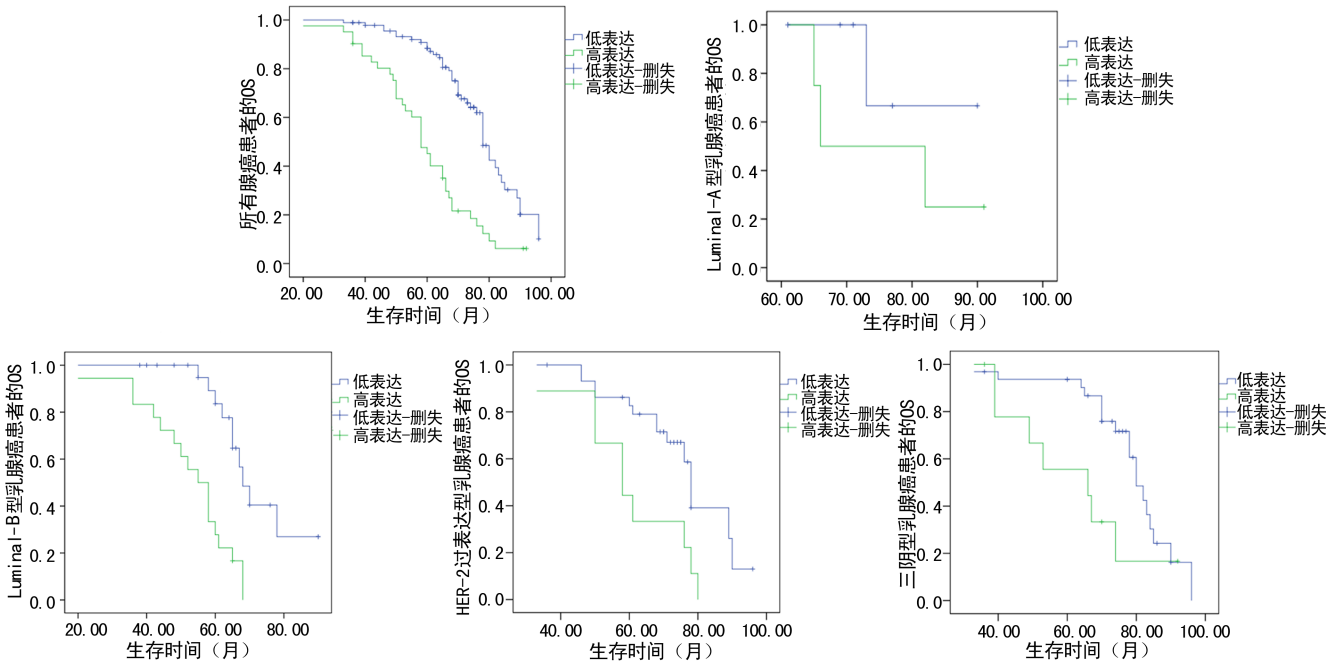


图 3 不同 HOXB9 表达的乳腺癌患者 OS 曲线

表 2 影响乳腺癌患者 OS 的单因素、多因素分析 (n=133)

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄(≤50 岁/>50 岁)	1.379(0.839~2.268)	0.205		
HOXB9 表达(低表达/高表达,%)	0.301(0.192~0.473)	<0.01	0.320(0.192~0.532)	<0.01
肿瘤大小(≤20 mm/>20 mm)	0.949(0.598~1.505)	0.823	1.074(0.626~1.843)	0.796
淋巴结转移(+/-)	0.362(0.225~0.580)	<0.01	0.427(0.258~0.706)	0.001
ER 表达水平(+/-)	0.655(0.415~1.035)	0.7	0.256(0.032~2.037)	0.198
PR 表达水平(+/-)	0.964(0.529~1.754)	0.904	0.845(0.368~1.943)	0.692
HER2 表达水平(+/-)	0.726(0.464~1.135)	0.16	0.932(0.406~2.143)	0.869
Ki-67 表达水平(低/高,%)	0.302(0.190~0.481)	<0.01	0.313(0.177~0.554)	<0.01
Luminal A 型(+/-)	2.254(0.823~6.177)	0.114	6.344(0.591~68.061)	0.127
Luminal B 型(+/-)	0.453(0.280~0.732)	0.001	1.872(0.222~15.802)	0.564
HER2 过表达型(+/-)	1.054(0.647~1.717)	0.833	0.625(0.224~1.743)	0.369
三阴型(+/-)	1.417(0.878~2.289)	0.154		
Luminal A 型(n=10)				
年龄(≤50 岁/>50 岁)	1.358(0.139~13.316)	0.793		
HOXB9 表达(低表达/高表达,%)	0.282(0.028~2.805)	0.280	0.341(0.008~14.448)	0.574
肿瘤大小(≤20 mm/>20 mm)	2.487(0.252~24.535)	0.435	2.808(0.045~175.288)	0.624
淋巴结转移(+/-)	0.497(0.067~3.686)	0.494	0.176(0.008~3.735)	0.265
Luminal B 型(n=46)				
年龄(≤50 岁/>50 岁)	1.945(0.819~4.617)	0.132		
HOXB9 表达(低表达/高表达,%)	0.208(0.089~0.488)	<0.01	0.246(0.082~0.740)	0.013
肿瘤大小(≤20 mm/>20 mm)	1.212(0.562~2.612)	0.624	0.320(0.104~0.991)	0.048
淋巴结转移(+/-)	0.412(0.183~0.931)	0.033	0.299(0.108~0.827)	0.020
PR 表达水平(+/-)	1.046(0.478~2.291)	0.910	0.770(0.302~1.964)	0.584
HER2 表达水平(+/-)	1.007(0.462~2.194)	0.986	0.734(0.296~1.821)	0.505
ki-67 表达水平(低/高,%)	0.254(0.113~0.572)	0.001	0.322(0.111~0.932)	0.037
HER2 过表达型(n=43)				

续表 2 影响乳腺癌患者 OS 的单因素、多因素分析( $n=133$ )

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄( $\leq 50$ 岁/ $> 50$ 岁)	0.846(0.321~2.233)	0.736		
HOXB9 表达(低表达/高表达,%)	0.343(0.143~0.821)	0.016	0.314(0.113~0.870)	0.026
肿瘤大小( $\leq 20$ mm/ $> 20$ mm)	1.467(0.472~4.557)	0.507	6.753(1.418~32.161)	0.051
淋巴结转移(+/-)	0.400(0.164~0.976)	0.044	0.806(0.277~2.348)	0.692
ki-67 表达水平(低/高,%)	0.340(0.121~0.954)	0.040	0.077(0.015~0.384)	0.002
三阴型( $n=46$ )				
年龄( $\leq 50$ 岁/ $> 50$ 岁)	1.219(0.510~2.913)	0.657		
HOXB9 表达(低表达/高表达,%)	0.409(0.167~1.002)	0.050	0.354(0.134~0.937)	0.037
肿瘤大小( $\leq 20$ mm/ $> 20$ mm)	0.417(0.183~0.946)	0.036	1.372(0.254~7.412)	0.714
淋巴结转移个数(+/-)	0.184(0.062~0.543)	0.002	0.168(0.051~0.551)	0.003
ki-67 表达水平(低/高,%)	0.286(0.123~0.667)	0.004	0.229(0.045~1.178)	0.078

淋巴结转移中, $< 4$ 个记为+, $\geq 4$ 个记为-

### 3 讨 论

乳腺癌的复发和远处转移已经成为乳腺癌患者死亡的主要原因<sup>[15]</sup>。乳腺癌作为一种异质性疾病,具有许多独特的生物学特征。不同分子分型(Luminal-A、Luminal-B、Her2 过表达型和三阴型)的预后和治疗策略不同。然而,很少有研究探讨 HOXB9 在乳腺癌不同分子分型中的预后价值。因此,本研究不仅分析了整体的乳腺癌患者的预后,也分析了不同分子分型的乳腺癌患者的预后。

同源异型盒(HOX)基因的异常表达常发生在肿瘤组织中<sup>[5]</sup>。已有多项研究表明,HOX 基因在胚胎发生过程中会产生复杂的作用,或许 HOX 基因在癌细胞中的异常表达与其促进肿瘤细胞生长有关,例如促进其侵袭性、迁移性和增殖活性。有研究表明,HOXB9 在胃癌中高表达,HOXB9 可能是胃癌患者预后不佳的一个新标志<sup>[16]</sup>。也有研究表明,HOXB9 的过表达与白血病、小儿急性髓系白血病(AML)<sup>[17]</sup>、肺癌<sup>[9]</sup>、脑胶质瘤<sup>[18]</sup>的进展和转移有关。根据以往的研究可发现 HOXB9 在不同的肿瘤中扮演着不同的角色。然而,HOXB9 在乳腺癌中的表达和临床重要性尚不清楚。

本研究通过免疫组织化学实验观察到 HOXB9 在乳腺癌中的表达明显高于相应的癌旁组织。高表达的 HOXB9 在乳腺癌患者中与其临床特征显著相关,包括 ER 表达水平、HER2 表达水平、ki-67 表达水平、淋巴结转移、复发率、Luminal-B 型。此外,Western blot 结果显示,HOXB9 在乳腺癌组织中的高表达,与免疫组织化学结果一致。笔者猜测 HOXB9 在乳腺癌中的高表达可能与启动子区域的甲基化有关。然而,其全面真实机制需要进一步调查。综上所述,HOXB9 在乳腺癌中的高表达可能与乳腺癌的发生、侵袭性及肿瘤分化有关。

与 Luminal-B、Her2 过表达和三阴型患者相比,Luminal-A 型患者 HOXB9 高表达与 OS 无明显关系。这可能与该研究中 Luminal-A 型患者数量较少有关。此外,Cox 风险评估提示 HOXB9 是乳腺癌术后独立预后因素,但本研究未能阐明 HOXB9 的分子机制。笔者推测 HOXB9 是通过调控乳腺癌内质网应激反应发挥癌基因作用,其具体的分子机制需要进一步研究。

本研究表明 HOXB9 在乳腺癌中的表达具有组织特异性,但它并不是直接使乳腺上皮细胞恶变<sup>[18]</sup>。HOXB9 在乳腺癌中的异常表达可能会促进肿瘤的进展,而不是肿瘤发生。然而,现有的研究还不足以在 HOXB9 和它们所导致的癌症之间建立精确的因果联系,也不足以明确 HOXB9 基因是如何影响肿瘤的组织特异性。

综上所述,本研究发现 HOXB9 在乳腺癌中高表达,其表达与乳腺癌患者临床特征、OS 有关。HOXB9 可能在乳腺癌的早期诊断和预后预测中起着重要作用,在临床研究中也是必不可少的。然而,HOXB9 促进乳腺癌进展的分子机制尚不清楚,需要进一步研究。

### 参考文献

- [1] KOHLER B A,SHERMAN R L,NADIA H,et al. Annual report to the nation on the status of cancer,featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity,pov-erty,and state[J]. J Natl Cancer Inst,2015,107(6): djv048.
- [2] CHEN Y,LIU Y,WANG Y,et al. Quantification of STAT 3 and VEGF expression for molecular diagnosis of lymph node metastasis in breast cancer. [J]. Medicine,2017,96(45): e8488.
- [3] PHILLIPP B,BERNHARD H. Epigenetic modification sup-

- presses proliferation, migration and invasion of urothelial cancer cell lines [J]. *Oncology Letters*, 2016, 12 (3): 1693-1700.
- [4] PIAO J, CHEN L, QUAN T, et al. Superior efficacy of co-treatment with the dual PI3K/mTOR inhibitor BEZ235 and histone deacetylase inhibitor trichostatin A against NSCLC: [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 60169-60180.
- [5] QUINONEZ S C, INNIS J W. Human HOX gene disorders [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 111(1): 4-15.
- [6] BHATLEKAR S, FIELDS J Z, BOMAN B M. HOX genes and their role in the development of human cancers [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(8): 811-823.
- [7] 周薇, 赵龙凤, 徐恩伟. 同源盒基因家族与肿瘤关系的研究进展 [J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(4): 532-535.
- [8] SONG J, WANG T, XU W, et al. HOXB9 acetylation at K27 is responsible for its suppression of colon cancer progression [J]. *Cancer Lett*, 2018, 426: 63-72.
- [9] ZHAN J, WANG P, NIU M, et al. High expression of transcriptional factor HoxB9 predicts poor prognosis in patients with lung adenocarcinoma [J]. *Histopathology*, 2015, 66 (7): 955-965.
- [10] KELLY Z, MOLLER-LEVET C, MCGRATH S, et al. The prognostic significance of specific/r, HOX/r, gene expression patterns in ovarian cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139 (7): 1608-1617.
- [11] WANG S S, WUPUTRA K, LIU C J, et al. Oncogenic function of the homeobox A13-long noncoding RNA HOTTIP-insulin growth factor-binding protein 3 axis in human gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 36049-36064.
- [12] LEE J Y, HUR H, YUN H J, et al. HOXB5 Promotes the Proliferation and Invasion of Breast Cancer Cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(6): 701-711.
- [13] WANG J, SANG D, XU B, et al. Value of breast cancer molecular subtypes and Ki67 expression for the prediction of efficacy and prognosis of neoadjuvant chemotherapy in a Chinese population [J]. *Medicine*, 2016, 95(18): e3518.
- [14] TAO M, CHEN S, ZHANG X, et al. Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer; a Meta-analysis [J]. *Medicine*, 2017, 96(51): e9384.
- [15] ZHUSSUPOVA A, HAYASHIDA T, TAKAHASHI M, et al. An E2F1-HOXB9 transcriptional circuit is associated with breast cancer progression [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (8): e105285.
- [16] CHANG Q, ZHANG L, HE C, et al. HOXB9 induction of mesenchymal-to-epithelial transition in gastric carcinoma is negatively regulated by its hexapeptide motif [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(40): 42838-42853.
- [17] VEGI N M, KLAPPACHER J, OSWALD F, et al. MEIS2 is an Oncogenic partner in AML1-ETO-positive AML [J]. *Cell Reports*, 2016, 16(2): 498-507.
- [18] GUO Y B, SHAO Y M, CHEN J, et al. Effect of overexpression of HOX genes on its invasive tendency in cerebral glioma [J]. *Oncology Lett*, 2016, 11(1): 75-80.
- (收稿日期: 2018-12-18 修回日期: 2019-02-26)
- 
- (上接第 1347 页)
- M I, et al. Airway epithelial miRNA expression is altered in asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(10): 965-974.
- [10] HSIEH C H, RAU C S, JENG J C, et al. Whole blood-derived microRNA signatures in mice exposed to lipopolysaccharides [J]. *J Biomed Sci*, 2012, 19: 69.
- [11] KIM S W, RAMASAMY K, BOUAMAR H, et al. MicroRNAs miR-125a and miR-125b constitutively activate the NF-kappaB pathway by targeting the tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3, A20) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(20): 7865-7870.
- [12] ZHAO X, TANG Y, QU B, et al. MicroRNA-125a contributes to elevated inflammatory chemokine RANTES levels via targeting KLF13 in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(11): 3425-3435.
- [13] BANERJEE S, CUI H, XIE N, et al. miR-125a-5p regulates differential activation of macrophages and inflammation [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(49): 35428-35436.
- [14] YAN Q, LI W, TANG Q, et al. Cellular MicroRNAs 498 and 320d regulate herpes simplex virus 1 induction of kaposi's sarcoma-associated herpesvirus lytic replication by targeting RT [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55832.
- [15] LIN Z, WANG X, FEWELL C, et al. Differential expression of the miR-200 family microRNAs in epithelial and B cells and regulation of Epstein-Barr virus reactivation by the miR-200 family member miR-429 [J]. *J Virol*, 2010, 84(15): 7892-7897.
- [16] FEDELI M, RIBA M, GARCIA MANTEIGA J M, et al. miR-17~92 family clusters control iNKT cell ontogenesis via modulation of TGF-beta signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(51): E8286-8295.
- [17] RODRIGUEZ A, VIGORITO E, CLARE S, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function [J]. *Science*, 2007, 316(5824): 608-611.
- [18] OSHANSKY C M, ZHANG W, MOORE E, et al. The host response and molecular pathogenesis associated with respiratory syncytial virus infection [J]. *Future Microbiol*, 2009, 4 (3): 279-297.
- [19] GRAFF J W, DICKSON A M, CLAY G, et al. Identifying functional microRNAs in macrophages with polarized phenotypes [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(26): 21816-21825.
- (收稿日期: 2018-12-10 修回日期: 2019-01-25)