

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.11.001

CIP2A 和 FOXA1 在直肠癌中的表达关系及诊断价值*

靳迎春, 周 津, 崔 颖

(新疆军区总医院消化内科, 乌鲁木齐 830000)

[摘要] **目的** 探讨蛋白磷酸酶 2A 癌性抑制因子(CIP2A)和叉头盒蛋白(FOXA1)在直肠癌中的表达关系及临床意义。**方法** 选取 2017 年 6 月至 2019 年 9 月在该院胃肠肿瘤外科诊治的 63 例直肠癌患者为研究对象,所有患者均获病理诊断,且行直肠癌根治术,收集癌组织和癌旁组织标本,采用免疫组织化学法测定组织中 CIP2A 和 FOXA1 蛋白表达水平,并分析其与直肠癌病理特征的关系;采用实时荧光定量逆转录-聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测 CIP2A 和 FOXA1 的 mRNA 表达水平,并利用受试者工作曲线(ROC)评价 CIP2A 和 FOXA1 对直肠癌患者的诊断价值。**结果** CIP2A 和 FOXA1 在直肠癌组织中的阳性表达率分别为 82.54%(52/63)和 80.95%(51/63),明显高于癌旁组织的 12.70%(8/63)和 11.11%(7/63),差异有统计学意义($P < 0.05$);CIP2A、FOXA1 mRNA 及蛋白在人直肠癌细胞中的表达水平均明显高于健康者肠上皮细胞($P < 0.05$);CIP2A 和 FOXA1 表达水平与临床病理 TNM 分期、分化程度和淋巴结是否转移有关($P < 0.05$);直肠癌组织中 CIP2A 和 FOXA1 mRNA 表达水平显著高于癌旁组织($P < 0.05$);ROC 结果显示,CIP2A 诊断直肠癌的曲线下面积(AUC)为 0.854(95%CI:0.781~0.911),灵敏度、特异度分别为 66.67%、91.84%;FOXA1 诊断直肠癌的 AUC 为 0.904(95%CI:0.839~0.950),灵敏度、特异度分别为 84.13%、82.54%;二者联合诊断直肠癌的 AUC 为 0.936(95%CI:0.905~0.958),灵敏度、特异度分别为 92.06%、87.30%。**结论** CIP2A、FOXA1 在直肠癌的发生、发展过程中发挥作用,对直肠癌具有一定的诊断价值,有望成为临床诊断的分子标志物。

[关键词] 蛋白磷酸酶 2A 癌性抑制因子;叉头盒蛋白;直肠肿瘤

[中图法分类号] R735

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)11-1801-05

Expression relationship and diagnostic value of CIP2A and FOXA1 in rectal cancer*

JIN Yingchun, ZHOU Jin, CUI Ying

(Department of Gastroenterology, Xinjiang Military Region General Hospital, Wulumuqi, Xinjiang 830000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression relationship of cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A (CIP2A) and forkhead box protein A1 (FOXA1) in rectal cancer and its clinical significance. **Methods** Sixty-three patients with rectal cancer diagnosed and treated in the gastrointestinal tumor surgery department of this hospital from June 2017 to September 2019 were selected as the study subjects, and all patients were diagnosed pathologically and underwent the radical resection of rectal cancer, then the specimens of cancer tissues and paracancerous tissues were collected, the expression levels of CIP2A and FOXA1 protein were measured by immunohistochemistry, and their relationship with the pathological characteristics of rectal cancer was analyzed; the mRNA expression levels of CIP2A and FOXA1 were detected by real-time fluorescence quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR), and the diagnostic values of CIP2A and FOXA1 in rectal cancer were evaluated by the receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** The positive rates of CIP2A and FOXA1 in rectal cancer tissue were 82.54% (52/63) and 80.95% (51/63) respectively, which were significantly higher than 12.70% (8/63) and 11.11% (7/63) in paracancerous tissues, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the expression levels of CIP2A and FOXA1 mRNA and protein in human rectal cancer cells were significantly higher than those in normal human intestinal epithelial cells ($P < 0.05$). The expression levels of CIP2A and FOXA1 were related to the clinicopathologic TNM stage, differentiation degree and lymph node metastasis ($P < 0.05$); the expression levels of

CIP2A and FOXA1 mRNAs in rectal cancer tissues were significantly higher than those in paracancerous tissues ($P < 0.05$); the results of ROC showed that the area under curve (AUC) of CIP2A in the diagnosis of rectal cancer was 0.854 (95% CI: 0.781–0.911), and the sensitivity and specificity were 66.67% and 91.84%, respectively; AUC of FOXA1 in the diagnosis of rectal cancer was 0.904 (95% CI: 0.839–0.950), and the sensitivity and specificity were 84.13% and 82.54%, respectively; AUC of the both combination in the diagnosis of rectal cancer was 0.936 (95% CI: 0.905–0.958), and the sensitivity and specificity were 92.06% and 87.30%, respectively. **Conclusion** CIP2A and FOXA1 play the important role in the occurrence and development of rectal cancer, and have certain diagnostic value for rectal cancer, which are expected to become the molecular markers for clinical diagnosis.

[Key words] cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A; forkhead box protein A1

直肠癌是世界范围内较为常见的恶性肿瘤之一,近年来,中国的直肠癌发病率、病死率均有所上升^[1]。因此,早诊断、早治疗对于直肠癌患者具有重要的临床意义。蛋白磷酸酶 2A 癌性抑制因子(CIP2A)是一种普遍存在于恶性肿瘤中的致癌因子^[2],报道称,CIP2A 可与癌转录因子 c-Myc 蛋白特异性结合,抑制 c-Myc 蛋白水解,促进细胞增殖及恶性转化,加速体内肿瘤形成^[3]。叉头盒蛋白(FOXA1)是转录因子 FOX 家族成员之一,最早在果蝇体内发现^[4],后发现其可与新陈代谢相关基因的启动子结合,在调控癌细胞信号通路和活性方面发挥重要作用^[5]。有研究发现,FOXA1 在乳腺癌中通过抑制上皮间质转化作用参与癌症的发展过程,在乳腺癌组织中阳性表达率降低预示预后良好^[6]。有关 CIP2A、FOXA1 在直肠癌中的研究国内外鲜有报道,因此,本研究通过检测 CIP2A、FOXA1 在直肠癌患者组织中的表达水平,分析二者与临床病理间的关系,预测其对直肠癌的诊断价值,以期临床诊断提供新的指导依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月至 2019 年 9 月在本院胃肠肿瘤外科诊治的 63 例直肠癌患者为研究对象,其中男 41 例,女 22 例,年龄 31~76 岁,平均(57.81±6.43)岁。所有患者均获病理诊断,且行直肠癌根治术。收集癌组织和癌旁组织标本,标本采集方法:癌组织取自癌中心部位,癌旁组织取自距肿瘤边缘 5 cm 处肉眼可见无瘤组织,组织大小约为 1 cm×1 cm×1 cm,所有组织采集后贴好标签均置于液氮中保存。

纳入标准:(1)术前未经化疗或放疗处理;(2)均为首次治疗;(3)非急诊手术病例;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾等重要脏器损害者;(2)严重基础代谢疾病患者;(3)合并传染性疾病患者;(4)合并精神障碍、癔症等。患者及家属均知情同意本次研究并自愿签署知情同意书。本研究获得本院伦理委员会审核批准。

1.2 材料与试剂

免疫组织化学试剂盒、DBA 染色剂购自上海古朵生物科技有限公司,兔抗人 CIP2A 多克隆抗体、兔抗人 FOXA1 多克隆抗体均购自北京索莱宝科技有限公司;TRIzol 试剂、反转录试剂盒、PCR 扩增试剂盒购自北京博奥森生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养

人直肠癌细胞系 SW480、SW620、HCT-15 细胞及 HIEC 健康人肠上皮细胞株购自中国科学院细胞库,用含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养液(美国 Gibco 公司)置于含体积分数 5% CO₂ 的 37℃ 培养箱中进行培养,每 1~2 天传代 1 次,传代时吸取瓶中培养液,轻轻吹打瓶壁,使细胞脱落形成单个细胞悬液,取对数期细胞进行检测。

1.3.2 免疫组织化学法检测 CIP2A 和 FOXA 蛋白表达

本研究采用免疫组织化学法,用癌旁正常直肠组织做阴性对照,操作步骤严格按照说明书进行。在低倍镜下选择 3 个不重复的视野,在高倍镜下计数 100 个细胞中阳性细胞所占比例,取 3 个视野作平均值。

采用半定量方法对 CIP2A、FOXA1 阳性结果进行判定:按细胞染色强度计分:细胞未着色计 0 分,淡黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕黑色计 3 分;按阳性细胞所占百分比计分:阳性细胞为 0 计 0 分,<25% 计 1 分,25%~50% 计 2 分,>50% 计 3 分。染色强度与阳性细胞所占百分比乘积≥2 分判定为免疫组织化学阳性(+),否则为阴性(-)。

1.3.3 实时荧光定量反转录-聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测 CIP2A 和 FOXA1 mRNA 的相对表达水平

利用 qRT-PCR 检测 CIP2A 和 FOXA1 的 mRNA 表达水平。取液氮保存的组织 50~100 mg 研磨,或取各组细胞,加入 TRIzol 溶液 1 mL 裂解,提取总 RNA。利用 NanoDropND-1000 分光光度仪(Nan-

oDrop Tech, 美国) 检测 RNA 浓度。使用 Prime-Script RT 反转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA, 反转录试剂盒、PCR 扩增试剂盒均严格按照说明书操作步骤执行。CIP2A 和 FOXA1 均以 GAPDH 为内参。引物序列由生工生物工程公司合成, 见表 1。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 CIP2A 和 FOXA1 mRNA 表达水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 *t* 检验; 计量资料用例 (*n*) 或率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验。利用受试者工作曲线 (ROC) 评价 CIP2A 和 FOXA1 对直肠癌患者的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 直肠癌组织和癌旁组织中 CIP2A 和 FOXA1 表达情况比较

CIP2A 和 FOXA1 在直肠癌组织中的阳性表达率分别为 82.54% (52/63) 和 80.95% (51/63), 明显高于癌旁组织的 12.70% (8/63) 和 11.11% (7/63), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1、表 2。

2.2 人直肠癌细胞及健康人肠上皮细胞中 CIP2A、FOXA1 mRNA 及蛋白的表达

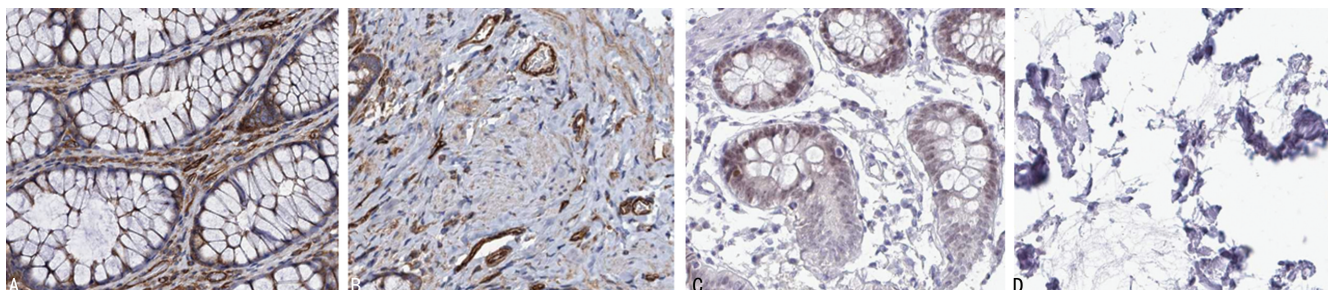
CIP2A、FOXA1 mRNA 及蛋白在人直肠癌细胞中的表达水平明显高于健康人肠上皮细胞 ($P < 0.05$), 在不同株癌细胞中的表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2、图 2。

2.3 CIP2A 和 FOXA1 表达水平与直肠癌患者临床病理特征的关系

CIP2A 和 FOXA1 表达水平与患者年龄、性别、肿瘤大小无关 ($P > 0.05$), 与 TNM 分期、分化程度和淋巴结是否转移有关 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 引物序列

基因	正向(5'-3')	反向(5'-3')
CIP2A	CCA TAT GCT CAC TCA GAT GAT G	GTG TAT CAT CTC CAC AGA GAG T
FOXA1	CGG ATC CAA CCG TCA ACA GCA T	CCT CGA GGG AGG AGA ATT TTC A
GAPDH	ATC CCA GAG CTG AAC GGG A	ATC ACG CCA CAG CTT TCC



A: CIP2A 在癌旁组织中的表达; B: CIP2A 在直肠癌组织中的表达; C: FOXA1 在癌旁组织中的表达; D: FOXA1 在直肠癌组织中的表达。

图 1 直肠癌组织和癌旁组织中 CIP2A 和 FOXA1 的表达情况 (免疫组织化学染色, $\times 200$)

表 2 人直肠癌细胞及健康人肠上皮细胞中 CIP2A、FOXA1 mRNA 及蛋白的表达 ($\bar{x} \pm s$)

细胞类型	n	mRNA		蛋白质	
		CIP2A	FOXA1	CIP2A	FOXA1
SW480	10	3.44 ± 0.43 ^a	2.87 ± 0.37 ^a	5.36 ± 0.69 ^a	4.36 ± 0.57 ^a
SW620	10	3.17 ± 0.46 ^a	2.59 ± 0.31 ^a	5.21 ± 0.54 ^a	4.18 ± 0.51 ^a
HCT-15	10	3.62 ± 0.51 ^a	2.94 ± 0.42 ^a	5.74 ± 0.79 ^a	4.59 ± 0.62 ^a
HIEC	10	1.03 ± 0.03	0.98 ± 0.02	0.89 ± 0.08	0.97 ± 0.04
F		91.516	83.062	149.915	120.829
P		0.000	0.000	0.000	0.000

^a: $P < 0.05$, 与 HIEC 细胞中表达水平比较。

2.4 直肠癌组织和癌旁组织中 CIP2A 和 FOXA1 mRNA 表达水平

直肠癌组织中 CIP2A 和 FOXA1 mRNA 表达水平平均显著高于癌旁组织 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 CIP2A 和 FOXA1 表达水平与直肠癌患者临床病理间的关系(*n*)

项目	<i>n</i>	CIP2A		<i>P</i>	FOXA1		<i>P</i>
		阳性(<i>n</i> =52)	阴性(<i>n</i> =11)		阳性(<i>n</i> =51)	阴性(<i>n</i> =12)	
年龄(岁)				0.991			0.800
≤50	23	19	4		19	4	
>50	40	33	7		32	8	
性别				0.420			0.586
男	41	35	6		34	7	
女	22	17	5		17	5	
TNM 分期				0.017			0.047
I+II	31	22	9		22	9	
III+IV	32	30	2		29	3	
肿瘤大小				0.545			0.483
<5 cm	47	38	9		39	8	
≥5 cm	16	14	2		12	4	
分化程度				0.009			0.004
低分化	29	20	9		19	10	
中、高分化	34	32	2		32	2	
淋巴结转移				0.009			0.031
是	28	27	1		26	2	
否	35	25	10		25	10	

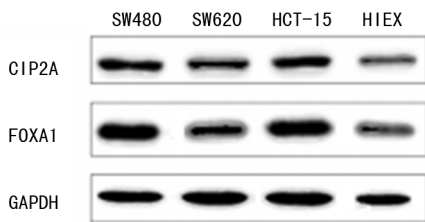


图 2 人直肠癌细胞及健康人肠上皮细胞中 CIP2A、FOXA1 的表达情况

表 4 直肠癌组织和癌旁组织中 CIP2A、FOXA1 mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	CIP2A	FOXA1
直肠癌组织	63	1.69 ± 0.53	1.47 ± 0.34
癌旁组织	63	0.98 ± 0.23	0.96 ± 0.28
<i>t</i>	—	9.754	9.191
<i>P</i>	—	0.000	0.000

2.5 CIP2A 和 FOXA1 对直肠癌的诊断价值

ROC 曲线结果显示, CIP2A 诊断直肠癌的曲线下面积(AUC)为 0.854(95%CI:0.781~0.911), 截断值为 1.40, 约登指数为 0.651, 其灵敏度、特异度分别为 66.67%、91.84%; FOXA1 诊断直肠癌的 AUC 为 0.904(95%CI:0.839~0.950), 截断值为 1.19, 约登指数为 0.667, 其灵敏度、特异度分别为 84.13%、

82.54%; 两者联合诊断直肠癌的 AUC 为 0.936(95%CI:0.905~0.958), 约登指数为 0.794, 其灵敏度、特异度分别为 92.06%、87.30%。见图 3。

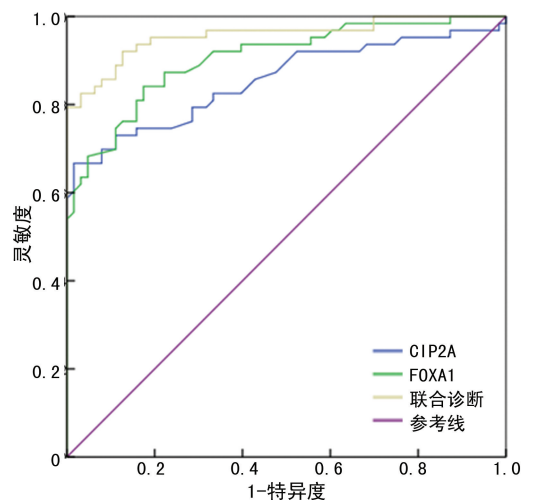


图 3 CIP2A、FOXA1 诊断直肠癌的 ROC 曲线

3 讨论

直肠癌是一种常见恶性肿瘤, 手术切除是临床上常用的治疗方法, 但术后患者易发生远处转移, 复发率较高, 预后差^[7]。因此, 寻找有效标志物评估患者病情对临床诊断和治疗干预具有重要意义。

CIP2A 由 KIAA1524 基因编码, 该基因位于 3 号染色体上, 由 21 个外显子组成, 主要在细胞质中表

达^[8]。报道称,CIP2A 在正常肠组织或黏膜中不表达或低表达,在肠癌等肿瘤疾病中高表达^[9]。黄文峰等^[10]研究发现,CIP2A 在大肠癌组织中表达阳性率为 66.33%,与大肠癌 TNM 分期呈正相关,COX 回归分析显示其高表达可能是评估患者预后不良的独立危险因素,提示 CIP2A 可作为监测及判断大肠癌预后的指标。戈锐等^[11]研究表明,结直肠癌患者癌组织中 CIP2A 及 c-Myc 表达均升高,并揭示了其促肿瘤生长的可能途径,可能与细胞周期调控蛋白基因的遗传性改变有关。大量研究表明,CIP2A 作为肿瘤抑制因子,通过与其对应靶基因共同作用,减少细胞生长阻滞,过表达可能促进细胞增殖、分化^[11]。本研究结果显示,CIP2A 在直肠癌组织中的阳性表达率为 82.54%,显著高于癌旁组织的 12.70%,直肠癌组织中 CIP2A mRNA 表达水平显著高于癌旁组织,进一步细胞实验结果表明,CIP2A 在直肠癌细胞中的表达水平明显高于正常细胞,且与患者 TNM 分期、分化程度和淋巴结转移有关,提示 CIP2A 可能参与直肠癌细胞的增殖、分化,进而影响直肠癌的发生、发展过程。

人类 FOXA1 基因位于染色体 14q12-q13,其蛋白质由 472 个氨基酸组成,相对分子质量为 50×10^3 。研究发现,FOXA1 可通过与染色体特异性结合,释放 DNA 结合位点,进而调控细胞增殖、凋亡、转化及信号传导等过程^[12]。LAURA^[13] 研究发现,发生 FOXA1 基因突变的患者,前列腺特异性抗原复发时间缩短,提示 FOXA1 突变可能对 ERG 融合相关前列腺癌有一定的预后价值。FOXA1 是 FOX 家族中重要成员之一,是一种典型的与细胞增殖有关的转录因子,已有报道称其在卵巢上皮癌^[13]、非小细胞肺癌^[14] 的发生、发展中发挥重要作用。

ZHANG 等^[15] 采用免疫组织化学法检测发现,FOXA1 在结直肠腺瘤组织、结直肠癌黏膜、正常结直肠黏膜中的阳性表达率依次降低且差异显著,提示 FOXA1 可能参与结直肠腺瘤的癌变。本研究结果显示,FOXA1 在直肠癌组织中的阳性表达率为 80.95%,显著高于癌旁组织的 11.11%,直肠癌组织中 FOXA1 mRNA 表达水平显著高于癌旁组织,且与患者 TNM 分期、分化程度和淋巴结转移有关,细胞实验证实 FOXA1 在直肠癌细胞中的表达水平明显高于正常肠上皮细胞,提示 FOXA1 过表达可能起促进作用,参与直肠癌的发生、发展过程。

本研究还探究了 CIP2A、FOXA1 表达水平对直肠癌的诊断价值,ROC 曲线结果显示,CIP2A、FOXA1 诊断直肠癌的 AUC 分别为 0.854、0.904,当

CIP2A 相对表达水平高于 1.40,FOXA1 相对表达水平高于 1.19 时,发生直肠癌的概率增加,提示 CIP2A、FOXA1 对直肠癌的发生具有一定的诊断价值;为更好诊断直肠癌,作 CIP2A、FOXA1 二者联合诊断,结果显示联合诊断直肠癌的 AUC 为 0.936,此时灵敏度和特异度分别为 92.06%、87.30%,提示 CIP2A、FOXA1 二者联合诊断直肠癌的价值更高。

综上所述,CIP2A、FOXA1 在直肠癌组织中呈高表达,且与患者 TNM 分期、分化程度和淋巴结转移密切相关,提示 CIP2A、FOXA1 在直肠癌的发生、发展过程中起重要作用,对直肠癌具有一定的诊断价值,可作为临床诊断和治疗的分子标志物,有望成为直肠癌患者治疗上的新靶点。

参考文献

- [1] 武雪亮,王立坤,黄先涛,等. 结直肠癌流行病学特征回顾性研究[J]. 中国医药导报,2019,16(20):60-63.
- [2] PRADIP D, JENNIFER C, BRIAN L J, et al. Oncogenic nexus of cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A (CIP2A): An oncoprotein with many hands[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(13): 4581-4602.
- [3] WU J, DING M, MAO N, et al. Celestrol inhibits chondrosarcoma proliferation, migration and invasion through suppression CIP2A/c-MYC signaling pathway[J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 134(1): 22-28.
- [4] WANG X C, SRIVASTAVA Y, SRIVASTAVA A, et al. DNA-mediated dimerization on a compact sequence signature controls enhancer engagement and regulation by FOXA1[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(11): 5470-5486.
- [5] XU Y, WANG W, LI L, et al. FOXA1 and CK7 expression in esophageal squamous cell carcinoma and its prognostic significance[J]. *Neoplasma*, 2018, 65(3): 469-476.
- [6] YAMAGUCHI N, NAKAYAMA Y. Down-regulation of forkhead box protein A1 (FOXA1) leads to cancer-stem cell-like properties in tamoxifen-resistant breast cancer cells through induction of interleukin-6 [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(20): 8136-8148.

- gp substrates; review of clinical drug-drug interaction studies[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(6): 210-220.
- [7] 吴亚琼, 方伟蓉, 李运曼. 肿瘤多药耐药机制及逆转药物的研究进展[J]. *药学与临床研究*, 2016, 24(1): 43-47.
- [8] 杜梦楠. microRNA-143-3p、NF- κ B p65、P-gp 在大肠癌中的表达及与多药耐药关系的研究[D]. 承德: 承德医学院, 2018.
- [9] YAN X L, FAN Y F, YAN P. Expression and Significance of MicroRNA-21 and P-gp in Colon Cancer Cells[J]. *Med Plant*, 2020, 11(2): 47-48, 53.
- [10] LIU Y C, BAI H, GUO K. Hypocrellin B triggered sonodynamic therapy reverses multidrug resistance of doxorubicin-resistant SGC7901/ADR cells via down-regulation of P-gp expression[J]. *J Chemother*, 2020, 32(7): 385-393.
- [11] ORREGO J M. Pancreatoblastoma in a six-month-old child[J]. *Radiol Case Rep*, 2016, 4(2): 284-294.
- [12] BALDWIN A S. Regulation of cell death and autophagy by IKK and NF- κ B; critical mechanisms in immune function and cancer. [J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 327-345.
- [13] KARIN M, LIN A. NF-kappaB at the crossroads of life and death[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(3): 221-227.
- [14] SPOLADORE R, AGRICOLA E, D' AMATO R, et al. Isolated native tricuspid valve endocarditis due to group A β -hemolytic Streptococcus without drug addiction[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2015, 16(2): S122-124.
- [15] LIU J, ZHU M Y, FENG Y. The multidrug resistance can be reversed for the decrease of P-gp and LRP by inhibiting PI3K/Akt/NF- κ B signal pathway in nasopharynx carcinoma[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(5): 48-56.
- [16] 林嘉麟. CIC-3 通过 NF- κ B 信号通路调控 P-gp 介导肿瘤细胞耐药的研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2016.
- [17] 向磊, 胡冬冬, 刘强. 姜黄素增强结肠癌 HCT-116 细胞对 5-FU 的敏感性及其机制研究[J]. *湖北中医药大学学报*, 2020, 22(4): 42-47.
- [18] 王子元, 孙明瑜, 陈佳. 健脾解毒方通过 NF- κ B/Nrf2/MRP2 信号通路逆转大肠癌多药耐药的作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(7): 3367-3371.

(收稿日期: 2020-09-22 修回日期: 2021-01-22)

(上接第 1805 页)

- [7] 杨含腾, 罗长江, 杜鹏, 等. 糖类抗原 125、癌胚抗原表达对 T4 期结直肠癌术后患者预后的影响及其临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(8): 1466-1468.
- [8] 高飞, 张立翱, 姚矾. MACC1 和 CIP2A 蛋白在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. *实用预防医学*, 2018, 25(1): 107-110.
- [9] 陈伟, 梁景琳, 叶俊文, 等. 靶向 CIP2A 的 shRNA 对人肠癌细胞生物学特征的影响[J]. *中山大学学报(医学版)*, 2018, 39(6): 854-859.
- [10] 黄文峰, 甘爱华, 张晓慧, 等. 大肠癌中 CIP2A 的表达及其临床意义[J]. *临床医学工程*, 2018, 25(8): 38-40.
- [11] 戈锐, 张成武, 王成, 等. CIP2A 及 c-myc 在结直肠腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(5): 574-577.
- [12] LIU X, CAO W, QIN S, et al. Overexpression of CIP2A is associated with poor prognosis in multiple myeloma[J]. *Signal Transduc Target Ther*, 2017, 2(1): 1-13.
- [13] LAURA S T. SPOP and FOXA1 mutations are associated with PSA recurrence in ERG wt tumors, and SPOP downregulation with ERG-rearranged prostate cancer[J]. *The Prostate*, 2019, 79(10): 1-10.
- [14] JIA Z, WAN F, ZHU Y, et al. Forkhead box series expression network is associated with outcome of clear cell renal cell carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8669-8680.
- [15] ZHANG X, WANG L, LIU Y, et al. MiR-760 enhances TRAIL sensitivity in non-small cell lung cancer via targeting the protein FOXA1 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99(1): 523-529.

(收稿日期: 2020-09-28 修回日期: 2021-02-16)