

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.02.026

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220110.1832.012.html\(2022-01-11\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220110.1832.012.html(2022-01-11))

## FoxM1 蛋白在宫颈癌的表达及临床意义的 meta 分析\*

李丽红<sup>1</sup>, 沐超<sup>2</sup>, 王婷<sup>2</sup>, 袁炜<sup>2</sup>, 姚运红<sup>2</sup>, 胡新荣<sup>2△</sup>

(广东医科大学:1. 医学技术学院;2. 基础医学院, 广东东莞 523808)

**[摘要]** **目的** 系统评价叉头框蛋白 M1(FoxM1)在宫颈癌组织中的表达及其与临床病理特征的关系。

**方法** 计算机检索 PubMed、CBM、Cochrane Library、万方、知网、维普等数据库,收集已公开发表的关于宫颈癌组织中 FoxM1 蛋白表达及其临床病理特征相关的病例随机对照研究,时间为建库起至 2020 年 7 月。根据纳入和排除标准筛选文献,应用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析。**结果** 最终纳入 19 篇文献,共 2 781 例受试者,其中宫颈癌患者 1 446 例,宫颈上皮内瘤变(CIN)患者 403 例,正常宫颈妇女 932 例。meta 分析结果显示:宫颈癌组中 FoxM1 蛋白表达明显高于正常宫颈组和 CIN 组,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ );CIN 组的 FoxM1 蛋白表达明显高于正常宫颈组,差异有统计学意义( $P < 0.001$ );FoxM1 蛋白高表达与更高淋巴结转移率( $P < 0.001$ )、更低分化程度( $P < 0.001$ )和更深肌层浸润( $P < 0.001$ )有关,而与年龄( $P = 0.150$ )和病理类型(鳞癌或腺癌, $P = 0.290$ )无关。**结论** FoxM1 蛋白参与宫颈癌的发生、发展,可以作为预测宫颈肿瘤进展的有效标志及宫颈癌治疗的有效靶点。

**[关键词]** FoxM1 蛋白;宫颈癌;临床病理特征;meta 分析

**[中图法分类号]** R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)02-0301-06

## Meta analysis of FoxM1 protein expression and its clinical significance in cervical cancer\*

LI Lihong<sup>1</sup>, MU Chao<sup>2</sup>, WANG Ting<sup>2</sup>, YUAN Wei<sup>2</sup>, YAO Yunhong<sup>2</sup>, HU Xinrong<sup>2△</sup>

(1. School of Medical Technology; 2. College of Basic Medical, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808, China)

**[Abstract]** **Objective** To systematically evaluate the expression of FoxM1 protein in cervical cancer tissue and its relationship with clinicopathological characteristics.

**Methods** The databases of PubMed, CBM, Cochrane Library, Wanfang, CNKI and VIP were retrieved by computer to collect the related randomized controlled trials on the FoxM1 protein expression in cervical cancer tissue and clinicopathological features. The search date was from database establishment to July 2020 and the literatures were selected according to the inclusion and exclusion criteria. The RevMan5.3 software was applied to conduct the meta analysis.

**Results** Nineteen articles were finally included, with a total of 2 781 subjects, including 1 446 cases of cervical cancer, 403 cases of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and 932 women with normal cervix. The meta analysis results showed that the expression of FoxM1 protein in the cervical cancer group was significantly higher than that in the normal cervical group and CIN group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.001$ ); the FoxM1 protein high expression was associated with higher metastasis rates of lymph node ( $P < 0.001$ ), lower differentiation degree ( $P < 0.001$ ) and the invasion of deeper depth muscle ( $P < 0.001$ ), but had no relation with the age ( $P = 0.150$ ) and pathological type (squamous cell carcinoma or adenocarcinoma,  $P = 0.290$ ). **Conclusion** The FoxM1 protein is participated in the occurrence and development of cervical cancer, and may serve an effective marker for predicting the progress of cervical tumor and an useful target spot for the treatment of cervical cancer.

**[Key words]** FoxM1 protein; cervical cancer; clinicopathological characteristics; meta analysis

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81572566)。 作者简介:李丽红(1996—),在读硕士,主要从事肿瘤病理学研究。 △ 通信作者, E-mail: huxinrong@163.com。

宫颈癌是常见的女性生殖道恶性肿瘤,亦是目前唯一明确病因的恶性肿瘤。如今,宫颈癌的发病率和病死率均居全球第四<sup>[1]</sup>。目前宫颈癌的确诊仍然依靠病理活检,缺乏早期诊断中灵敏度高的分子标志,因此寻找合适的用于早期发现和诊断宫颈癌的生物标志物是当今的研究热点。叉头框蛋白 M1 (fork-head box M1, FoxM1) 隶属于叉头框转录因子家族。多项研究报告, FoxM1 在人类的多种实体肿瘤中高表达,包括黑色素瘤、肝细胞癌、食管鳞状细胞癌等<sup>[2-4]</sup>。FENG 等<sup>[5]</sup>研究发现, FoxM1 的高表达与子宫内膜癌的预后、临床等级和病理分期密切相关,还可以促进癌细胞的增殖和迁移;并且与胃癌的增殖、侵袭和转移息息相关<sup>[6]</sup>。目前已有不少的研究报道 FoxM1 蛋白的表达与宫颈癌发生发展、不同临床特征的关系,但结论存在争议。陈光治等<sup>[7]</sup>研究发现, FoxM1 蛋白的表达与浸润深度、分化程度及淋巴结转移有关。然而郭丽梅等<sup>[8]</sup>指出, FoxM1 蛋白的表达与年龄、是否发生淋巴结转移无关。因此,考虑到现有研究结论的不一致性,且目前尚无关于 FoxM1 蛋白表达与宫颈癌相关关系的系统性评价,本文对所有符合纳入条件的研究采用 meta 分析的方法进行汇总、合并分析,以期明确 FoxM1 蛋白表达与宫颈癌的相关关系及其临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 纳入标准

(1)研究类型:国内外公开发表的关于 FoxM1 蛋白在宫颈上皮内瘤变(CIN)和宫颈癌中表达差异及与宫颈癌不同临床病理特征关系的临床研究。文种限中、英文。(2)研究对象:所有病例均有完整的临床病理资料,都经病理诊断证实,全部病例取材前未经手术、放化疗等特殊治疗。所有对照均为因其他原因行子宫切除的正常宫颈组织。所有纳入人群均不受种族、国籍、年龄限制。(3)研究方法相似,且为随机对照研究。(4)FoxM1 蛋白检测方法采用免疫组织化学法。(5)提供病例组和对照组的例数或阳性率。

#### 1.1.2 排除标准

(1)非随机对照的临床研究。(2)检测方法不是免疫组织化学法。(3)文摘、综述、讲座、述评。(4)相同作者重复发表的文献。(5)数据不完整或重复。

### 1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、CBM、Cochrane Library、万方、知网、维普等数据库,收集已公开发表的关于宫颈癌和 FoxM1 蛋白相关性的病例随机对照研究,时间为自建库起至 2020 年 7 月。检索策略运用自由词与主题词结合的方式,英文检索词为“Forkhead Box

M1”or“FOXM1” or“FoxM1”and“cervical cancer”or“cervical intraepithelial neoplasia” or“CIN”。中文检索词为“叉头转录因子蛋白”“FoxM1”“宫颈癌”“宫颈上皮内瘤变”“CIN”。

### 1.3 文献的筛选与信息提取

由两名研究人员根据纳入和排除标准独立筛选文献、提取数据,如出现意见不一致,经过双方讨论协商或由第三方仲裁。提取内容主要包括:文题、作者、发表年限、纳入病例年龄范围、病例和对照的样本量、淋巴结转移、分化程度、肌层浸润等。

### 1.4 纳入文献质量评价

使用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)评估入选文献的质量。NOS 评分项目包括纳入研究对象的情况、研究对象按照病例组与对照组分类的可比性、结果的可信度 3 个方面。评分为 0~9 分, NOS $\geq 6$  分为高质量研究,即可纳入 meta 分析。

### 1.5 统计学处理

采用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析,以 OR 及 95%CI 作为效应量表示结果,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。用  $I^2$  检验对提取的研究结果进行异质性检验( $\alpha = 0.1$ )。当  $I^2 \leq 50\%$ , 说明各研究结果无明显异质性,使用固定效应模型进行分析;若  $I^2 > 50\%$ , 说明各研究结果间存在异质性,应采用随机效应模型。

## 2 结果

### 2.1 文献搜索结果

本次研究初步检索到 223 篇文献,根据文献入选标准,经筛选纳入 19 篇文献<sup>[7-25]</sup>,共 2 781 例受试者,包括 932 例正常宫颈妇女,403 例 CIN 患者,1 446 例宫颈癌患者。筛选流程见图 1。

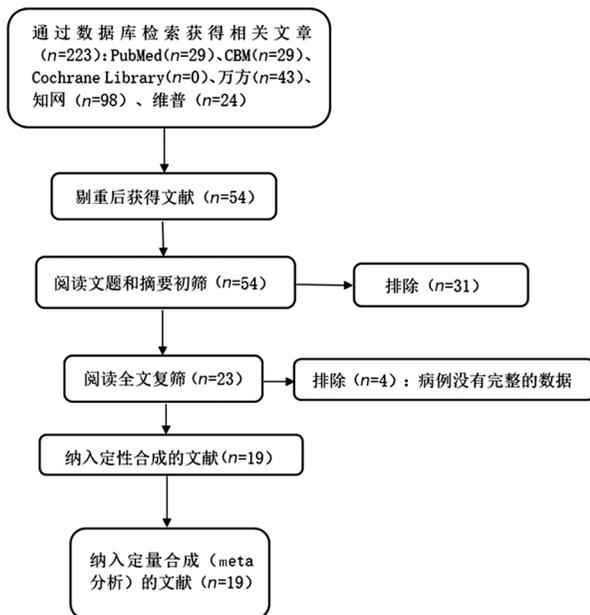


图 1 文献检索和筛选流程

## 2.2 纳入研究的基本特征及质量评价

19 篇文献报道了正常宫颈、CIN 和宫颈癌组织中 FoxM1 蛋白的表达情况,其中 FoxM1 蛋白的阳性判断依靠病理医师的多年经验,存在个人经验误差。纳入研究相关信息见表 1。

## 2.3 meta 分析结果

### 2.3.1 宫颈癌组与正常宫颈组

共有 19 篇文献报道了宫颈癌组与正常宫颈组的 FoxM1 蛋白表达情况,  $I^2 = 55\%$ ,  $P = 0.002$ ,分析中使用随机效应模型。宫颈癌组的 FoxM1 蛋白表达高于正常宫颈组,差异有统计学意义 ( $OR = 47.50, 95\% CI: 29.18 \sim 77.32, P < 0.001$ )。

表 1 纳入研究的基本特征分析

第一作者	发表年份	<i>n</i>	正常宫颈*	CIN*	宫颈癌*	鳞癌/腺癌	年龄( $\geq 50$ / $< 50$ 岁)	肿瘤分化(高/中/低)	淋巴结转移(有/无)	肌层浸润深度( $\geq 1/2$ / $< 1/2$ )	NOS
CHAN <sup>[9]</sup>	2008 年	184	1/76	—	82/108	—	—	—	—	—	6
郑洁 <sup>[10]</sup>	2009 年	83	0/12	17/34	34/37	—	—	—	—	—	6
荣晓云 <sup>[11]</sup>	2011 年	150	3/22	38/82	28/46	—	—	—	—	—	7
HE <sup>[12]</sup>	2012 年	122	0/20	—	75/102	—	—	—	21/81	53/49	8
刘波 <sup>[13]</sup>	2014 年	77	1/17	14/22	35/38	—	—	9/29	—	—	7
顾丽琴 <sup>[14]</sup>	2015 年	123	2/25	—	72/98	—	—	—	—	—	6
杨娜 <sup>[15]</sup>	2017 年	80	5/30	—	45/50	—	—	—	32/18	25/25	8
郭春风 <sup>[16]</sup>	2017 年	78	3/35	—	29/43	—	—	—	—	—	8
张艳 <sup>[17]</sup>	2018 年	103	2/16	—	66/87	—	—	16/71	7/80	—	8
郭丽梅 <sup>[8]</sup>	2018 年	135	4/45	—	67/90	—	50/40	—	15/75	44/46	8
陈光治 <sup>[7]</sup>	2018 年	360	6/120	75/120	88/120	—	—	—	41/79	—	7
党翠玲 <sup>[18]</sup>	2018 年	119	0/30	—	63/89	—	40/49	—	24/65	—	7
陈辉 <sup>[19]</sup>	2019 年	107	5/35	—	46/72	51/21	40/32	29/43	27/45	39/33	8
吴湘 <sup>[20]</sup>	2019 年	66	2/35	—	25/31	25/3	—	—	2/29	—	8
于源源 <sup>[21]</sup>	2019 年	152	5/40	27/65	29/47	38/9	21/26	25/22	15/32	—	6
高婧 <sup>[22]</sup>	2019 年	238	6/100	44/80	51/58	—	—	—	—	—	7
万爱红 <sup>[23]</sup>	2020 年	200	6/100	—	94/100	—	65/35	55/45	40/60	—	8
庄利萍 <sup>[24]</sup>	2020 年	156	2/50	—	79/106	—	55/51	—	18/88	52/54	8
李志强 <sup>[25]</sup>	2020 年	248	5/124	—	96/124	69/55	66/58	—	21/103	61/63	7

\*:FoxM1(+)例数/总例数;-:无数据。

### 2.3.2 宫颈癌组与 CIN 组

共有 6 篇文献报道了宫颈癌组与 CIN 组的 FoxM1 蛋白表达情况,  $I^2 = 62\%$ ,  $P = 0.020$ ,各项研究结果间统计有中度异质性,分析中使用随机效应模型。宫颈癌组的 FoxM1 蛋白表达高于 CIN 组,差异有统计学意义 ( $OR = 3.17, 95\% CI: 1.77 \sim 5.65, P < 0.001$ )。

### 2.3.3 CIN 组与正常宫颈组

共有 6 篇文献报道了 CIN 组与正常宫颈组的 FoxM1 蛋白表达情况,  $I^2 = 49\%$ ,  $P = 0.080$ ,分析中使用固定效应模型。CIN 组的 FoxM1 蛋白表达高于正常宫颈组,差异有统计学意义 ( $OR = 14.65, 95\% CI: 9.05 \sim 23.72, P < 0.001$ )。

### 2.3.4 年龄 $\geq 50$ 岁组与年龄 $< 50$ 岁

共有 7 篇文献报道了宫颈癌中年龄 $\geq 50$ 岁组与

年龄 $< 50$ 岁组的 FoxM1 蛋白的表达情况,  $I^2 = 0$ ,  $P = 0.920$ ,两组间无异质性,分析中使用固定效应模型。两组间 FoxM1 蛋白表达差异无统计学意义 ( $OR = 0.76, 95\% CI: 0.52 \sim 1.11, P = 0.150$ )。

### 2.3.5 伴淋巴结转移组与无淋巴结转移组

共有 12 篇文献报道了宫颈癌中伴淋巴结转移组与无淋巴结转移组的 FoxM1 蛋白表达情况,  $I^2 = 44\%$ ,  $P = 0.050$ ,分析中使用固定效应模型。伴淋巴结转移组的 FoxM1 蛋白表达高于无淋巴结转移组,差异有统计学意义 ( $OR = 1.94, 95\% CI: 1.33 \sim 2.84, P < 0.001$ )。

### 2.3.6 高分化组与中低分化组

共有 5 篇文献报道了 FoxM1 蛋白在不同分化程度宫颈癌中表达情况,  $I^2 = 0$ ,  $P = 0.560$ ,分析中使用固定效应模型。宫颈癌中低分化组的 FoxM1 蛋白表达高于高分化组,差异有统计学意义 ( $OR = 0.16,$

95%CI:0.09~0.30, $P<0.001$ )。

### 2.3.7 肌层浸润 $\geq 1/2$ 组与肌层浸润 $<1/2$ 组间

共有 6 篇文献报道了 FoxM1 蛋白在不同肌层浸润程度宫颈癌中表达情况, $I^2=0$ , $P=0.64$ ,分析中使用固定效应模型。肌层浸润 $\geq 1/2$ 组的 FoxM1 蛋白表达高于肌层浸润 $<1/2$ 组,差异有统计学意义( $OR=3.65$ ,95%CI:2.38~5.59, $P<0.001$ )。

### 2.3.8 鳞癌组与腺癌组

共有 4 篇文献报道了 FoxM1 蛋白在不同病理类型宫颈癌中的表达情况, $I^2=0$ , $P=0.970$ ,两组间无异质性,分析中使用固定效应模型。两组间 FoxM1 蛋白表达差异无统计学意义( $OR=0.72$ ,95%CI:0.40~1.32, $P=0.290$ )。

## 2.4 敏感性分析与发表偏倚评估

逐一剔除单个研究后,对剩余的研究进行合并分析显示,每剔除 1 篇文献对合并效应量的影响均较小,表明本研究结果较稳健,分析结果可信度高;对宫颈癌组与正常宫颈组中 FoxM1 蛋白表达所纳入的 19 篇文献进行发表偏倚检验,结果显示:Begg 检验结果  $P=0.184$ (图 2),Egger 线性回归结果  $P=0.224$ (图 3),提示纳入文献不存在发表偏倚,漏斗图未见明显的不对称,漏斗图中大部分点都均匀地分布在可信区间内。

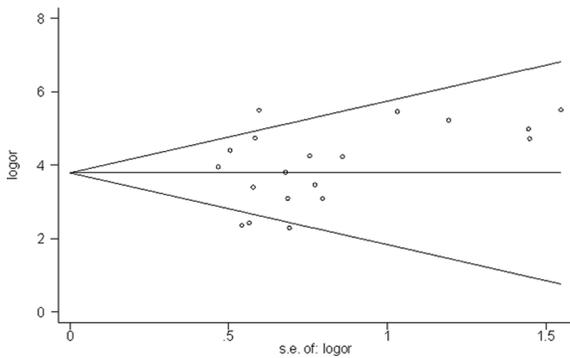


图 2 Begg 漏斗图

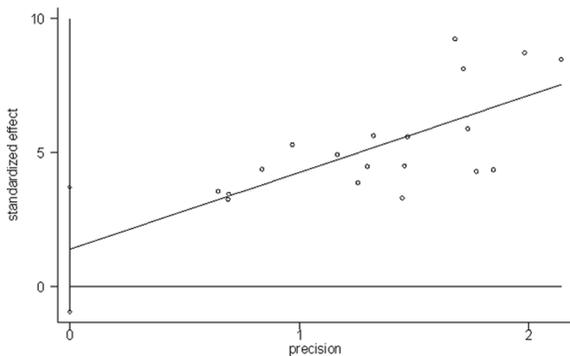


图 3 Egger 回归图

## 3 讨论

宫颈癌是全球范围内最常见的妇科肿瘤,它的发

生、发展是一个漫长的过程,常常历经数年至数十年,早诊断、早治疗能有效地减低宫颈癌的死亡,因此寻找有效的早期筛查和诊断宫颈癌的新靶点是十分重要且必要的。

Fox 是一类存在于广泛生物中的转录因子,具有一段特定“翼状螺旋结构”DNA 结合域,其在细胞周期调控,胚胎发育,免疫调节等方面发挥着重要作用<sup>[26-27]</sup>。FoxM1 为 Fox 蛋白家族的一员,定位于人类染色体 12p13,全长约 25 kb,由 10 个外显子组成。FoxM1 是一种细胞周期调控基因,参与调节与细胞周期相关的多个基因的转录,并且在细胞增殖、分化、凋亡中发挥着重要的生理作用<sup>[28-29]</sup>。同时,在多种肿瘤中它还涉及细胞的迁移、侵袭<sup>[30-32]</sup>。现已有相关文献报道,FoxM1 在多种恶性肿瘤中异常高表达,且参与多个癌基因信号转导通路。ZHANG 等<sup>[33]</sup>研究发现,Akt/FoxM1 信号通路通过激活关键下游转录因子 MYBL2 促进人脑胶质瘤细胞增殖。LIN 等<sup>[34]</sup>研究发现,FoxM1 通过靶向 AMPK/mTOR 激活自噬途径而促进去势抵抗性前列腺癌(CRPC)的多西他赛耐药性。在 MAPK 信号通路中,FoxM1 在 G2/M 调控中是 Raf/MEK/MAPK 信号传导的效应分子。Raf/MEK/MAPK 途径的激活对于 FoxM1 的核易位非常必要,同时增强 FoxM1 对细胞周期蛋白 cyclin B1 的启动子激活活性,促进细胞的有丝分裂<sup>[35]</sup>。

本 meta 分析共纳入 19 篇病例对照研究,结果显示:FoxM1 蛋白在宫颈癌组织中表达阳性率较高,在 CIN 中表达阳性率次之,而在正常宫颈组织中较少表达,提示 FoxM1 蛋白与宫颈癌的发生、发展有显著联系,FoxM1 蛋白的高表达增高了罹患宫颈癌的风险。宫颈癌淋巴结转移是和多种因素相关的,而 FoxM1 蛋白的高表达可能是其中的一种危险因素。本研究发现伴淋巴结转移组的 FoxM1 蛋白表达明显高于无淋巴结转移组( $OR=1.94$ ,95%CI:1.33~2.84, $P<0.001$ ),提示 FoxM1 蛋白表达升高会促进宫颈癌的淋巴结转移。宫颈癌不同分化程度中,FoxM1 蛋白的表达存在着分歧。万爱红等<sup>[23]</sup>发现在宫颈癌细胞分化较差的患者中,FoxM1 蛋白的阳性表达率可进一步升高;而杨娜等<sup>[15]</sup>却认为 FoxM1 蛋白的表达与宫颈癌的分化程度无关。本研究则证明,FoxM1 蛋白表达在宫颈癌低分化组中要高于高分化组,差异有统计学意义( $OR=0.16$ ,95%CI:0.09~0.30, $P<0.001$ ),表明 FoxM1 蛋白表达上升能够促进宫颈癌细胞分化成熟障碍。关于 FoxM1 蛋白表达与宫颈癌不同肌层浸润深度的关系,研究结果显示,宫颈癌肌层浸润 $\geq 1/2$ 组的 FoxM1 蛋白表达是肌层浸润 $<1/2$ 组的

3.65 倍, 差异有统计学意义 (95% CI: 2.38~5.59,  $P < 0.001$ )。此外本研究还发现, FoxM1 蛋白的表达与宫颈癌患者的年龄 ( $P = 0.150$ ) 和宫颈癌的病理类型 ( $P = 0.290$ ) 无显著相关性。

本研究仍可能存在以下局限性: (1) 纳入文献均为国内外公开发表的文献, 不包含文摘、综述、讲座、述评和相关灰色文献, 可能存在一定的发表偏倚。(2) 纳入研究的样本量差异较大, 部分结局指标纳入研究数量较少, 缺乏一定的可信度, 需要进一步的验证。(3) 部分研究结果存在中度异质性, 影响数据的可靠性。

综上所述, FoxM1 蛋白在宫颈癌、CIN 和正常宫颈组织中差异表达, 且宫颈癌伴淋巴结转移、中低分化及肌层浸润  $\geq 1/2$  的患者 FoxM1 蛋白表达更高, 而 FoxM1 蛋白的表达与宫颈癌患者的年龄和病理类型无显著相关性。由此可见, FoxM1 蛋白可能参与宫颈癌的发生、发展, 并影响其预后, 可以作为一个临床上有效的基因治疗靶点。

## 参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] HUYNH K M, SOH J W, DASH R, et al. FOXM1 expression mediates growth suppression during terminal differentiation of HO-1 human metastatic melanoma cells[J]. J Cell Physiol, 2011, 226(1): 194-204.
- [3] HU G, YAN Z, ZHANG C, et al. FOXM1 promotes hepatocellular carcinoma progression by regulating KIF4A expression[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 188.
- [4] 盖领, 茅国新, 刘军, 等. 叉头框转录因子 M1 蛋白在食管鳞癌细胞和组织中的表达及意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(3): 179-184.
- [5] FENG Y, LI S, ZHANG R, et al. FOXM1 as a prognostic biomarker promotes endometrial cancer progression via transactivation of SLC27A2 expression[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(8): 3846-3857.
- [6] WANG Y, ZENG J, PAN J, et al. MiR-320a inhibits gastric carcinoma by targeting activity in the FoxM1-P27KIP1 axis [J]. Oncotarget, 2016, 7(20): 29275-29286.
- [7] 陈光治, 王晓娟, 何燕, 等. FOXM1、hTERC 与 C-myc 在 HPV 阳性宫颈癌筛查意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(3): 198-201.
- [8] 郭丽梅, 戴守勇. 宫颈癌组织 FoxM1 蛋白的表达特点及其与病理学特征、预后的相关性[J]. 癌症进展, 2018, 16(5): 640-642.
- [9] CHAN D W, YU S Y, CHIU P M, et al. Overexpression of FOXM1 transcription factor is associated with cervical cancer progression and pathogenesis[J]. J Pathol, 2008, 215(3): 245-252.
- [10] 郑洁. FoxM1 蛋白在 CIN 和宫颈鳞癌中的表达及其意义[D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [11] 荣晓云, 王言奎. 宫颈癌及癌前病变组织 FoxM1 和 VEGF 表达及相关性[J]. 齐鲁医学杂志, 2011, 26(6): 471-473.
- [12] HE S Y, SHEN H W, XU L, et al. FOXM1 promotes tumor cell invasion and correlates with poor prognosis in early-stage cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2012, 127(3): 601-610.
- [13] 刘波, 黄世峰, 袁虹. FOXM1 转录因子在人宫颈癌组织中的表达及其临床意义[J]. 重庆医学, 2014, 43(24): 3143-3145, 3148.
- [14] 顾丽琴. FOXM1 和 C-myc 在早期宫颈癌组织中的表达及意义[D]. 南昌: 南昌大学, 2015.
- [15] 杨娜, 刘禄, 魏容. 超音刺猬蛋白转录因子叉头框转录因子 M1 及神经胶质瘤相关癌基因同源物 1 在宫颈癌中的表达与临床意义[J]. 安徽医学, 2017, 38(11): 1417-1420.
- [16] 郭春风. 宫颈癌 Foxm1 蛋白表达与临床意义[J]. 国际医药卫生导报, 2017, 23(20): 3175-3178.
- [17] 张艳, 雷玉. Foxm1 蛋白表达与人类宫颈癌的相关性[J]. 海南医学, 2018, 29(1): 7-10.
- [18] 党翠玲. FOXM1 和 ADAM17 在宫颈鳞癌中的表达及临床意义[D]. 唐山: 华北理工大学, 2018.
- [19] 陈辉, 樊茹佳, 丁继侠. 宫颈癌组织中 Foxm1、ANGPTL4 蛋白表达及临床意义[J]. 天津医科大学学报, 2019, 25(5): 510-513.
- [20] 吴湘, 吴菲, 阳丽, 等. CD147、FOXM1 在宫颈癌中的表达及其意义[J]. 医学临床研究, 2019, 36(6): 1041-1043.

- [21] 于源源. Shh 和 Foxm1 在宫颈癌组织中的表达及意义[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(5): 727-730.
- [22] 高婧, 孟伟伟, 彭丽, 等. Gli1 与 FoxM1 在不同类型宫颈病变组织中的表达及相关性研究[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(5): 609-611, 670.
- [23] 万爱红, 张连琴, 张华. 宫颈癌患者 Foxm1、HIF-1 $\alpha$  与 COX-2 蛋白水平及其临床意义分析[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(1): 162-165.
- [24] 庄利萍, 郭君, 周涛. FoxM1、Skp2 在宫颈癌中的表达及与临床特征的关系分析[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(15): 22-24.
- [25] 李志强, 魏艳玲, 高静. 宫颈癌组织中 Cep55 与 FoxM1 蛋白表达与临床病理特征及预后的相关性分析[J]. 现代医学, 2020, 48(2): 162-167.
- [26] CLARK K L, HALAY E D, LAI E, et al. Co-crystal structure of the HNF-3/fork head DNA-recognition motif resembles histone H5[J]. Nature, 1993, 364(6436): 412-420.
- [27] BENAYOUN B A, CABURET S, VEITIA R A. Forkhead transcription factors: key players in health and disease[J]. Trends Genet, 2011, 27(6): 224-232.
- [28] ANDERS L, KE N, HYDBRING P, et al. A systematic screen for CDK4/6 substrates links FOXM1 phosphorylation to senescence suppression in cancer cells[J]. Cancer Cell, 2011, 20(5): 620-634.
- [29] CHEN L, WU M, JI C, et al. Silencing transcription factor FOXM1 represses proliferation, migration, and invasion while inducing apoptosis of liver cancer stem cells by regulating the expression of ALDH2 [J]. IUBMB Life, 2020, 72(2): 285-295.
- [30] YANG H, WEN L, WEN M, et al. FoxM1 promotes epithelial-mesenchymal transition, invasion, and migration of tongue squamous cell carcinoma cells through a c-Met/AKT-dependent positive feedback loop [J]. Anticancer Drugs, 2018, 29(3): 216-226.
- [31] YANG L, CUI M, ZHANG L, et al. FOXM1 facilitates gastric cancer cell migration and invasion by inducing Cathepsin D[J]. Oncotarget, 2017, 8(40): 68180-68190.
- [32] YANG X, SHI Y, YAN J, et al. Downregulation of FoxM1 inhibits cell growth and migration and invasion in bladder cancer cells[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(2): 629-638.
- [33] ZHANG X, LV Q L, HUANG Y T, et al. Akt/FoxM1 signaling pathway-mediated upregulation of MYBL2 promotes progression of human glioma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 105.
- [34] LIN J Z, WANG W W, HU T T, et al. FOXM1 contributes to docetaxel resistance in castration-resistant prostate cancer by inducing AMPK/mTOR-mediated autophagy[J]. Cancer Lett, 2020, 469: 481-489.
- [35] MA R Y, TONG T H, CHEUNG A M, et al. Raf/MEK/MAPK signaling stimulates the nuclear translocation and transactivating activity of FOXM1[J]. J Cell Sci, 2005, 118(Pt 4): 795-806.

(收稿日期: 2021-07-18 修回日期: 2021-10-08)