



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.011
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.011
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(10):1237-1244.

· 专题研究 ·

多梳蛋白4与含FERM结构域蛋白4A在胃癌组织中的表达及与意义

钱海权, 周海宁, 刘轲, 赵伟

(宁夏医科大学总医院 胃肠外科, 宁夏 银川 750004)

摘要

目的: 探讨胃癌组织中多梳蛋白4 (Cbx4) 和含FERM结构域蛋白4A (FRMD4A) 表达及其与胃癌患者临床病理参数及预后的关系。

方法: 收集2010年2月—2013年11月收治的112例胃癌患者的手术标本(癌组织及癌旁组织)及临床病理资料, 用qRT-PCR和免疫组化法检测标本中Cbx4、FRMD4A mRNA与蛋白表达; 分析胃癌组织Cbx4和FRMD4A蛋白表达水平与临床病理参数及生存率的关系, 并分析影响胃癌预后的因素。

结果: 与癌旁正常组织比较, 胃癌组织中Cbx4和FRMD4A mRNA与蛋白表达水平均明显升高(均 $P < 0.05$)。Cbx4及FRMD4A蛋白表达水平与胃癌患者T分期、N分期、分化程度及远处转移明显有关(均 $P < 0.05$); Cbx4、FRMD4A蛋白阳性表达组胃癌患者5年生存率均明显低于各自阴性表达组患者($\chi^2=15.42$, $P=0.000$; $\chi^2=21.55$, $P=0.000$)。Cox多因素分析显示, Cbx4 ($HR=2.754$, $95\% CI=1.827\sim 4.151$, $P=0.000$)和FRMD4A ($HR=3.129$, $95\% CI=2.282\sim 4.290$, $P=0.000$)蛋白表达水平以及T分期 ($HR=1.432$, $95\% CI=1.241\sim 1.652$, $P=0.005$)、远处转移 ($HR=1.257$, $95\% CI=1.208\sim 1.308$, $P=0.032$)是影响胃癌患者预后的独立危险因素。

结论: Cbx4及FRMD4A在胃癌组织中高表达, 且与患者的不良临床病理特征及预后密切相关, 可能对胃癌病情评估及预后判断有一定意义。

关键词

胃肿瘤; 多梳家族蛋白类; 含FERM结构域蛋白; 预后
中图分类号: R735.2

Expressions of chromobox homolog 4 and FERM domain-containing protein 4A in gastric cancer tissue and their significance

QIAN Haiquan, ZHOU Haining, LIU Ke, ZHAO Wei

(Department of Gastrointestinal Surgery, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

Abstract

Objective: To investigate the expressions of chromobox homolog 4 (Cbx4) and FERM domain protein 4A (FRMD4A) in gastric cancer tissue and their relations with the clinicopathologic parameters and prognosis of the gastric cancer patients.

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目(1506RJZA309)。

收稿日期: 2019-08-23; **修订日期:** 2019-09-24。

作者简介: 钱海权, 宁夏医科大学总医院主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤的早期诊断与治疗方面的研究。

通信作者: 周海宁, Email: zhouhaining72@163.com

Methods: The surgical specimens (cancer and adjacent tissues) and clinicopathologic data of 112 patients with gastric cancer treated from February 2010 to November 2013 were collected. The mRNA and protein expressions of Cbx4 and FRMD4A in the specimens were determined by qRT-PCR and immunohistochemical staining. The relations of the protein expressions of Cbx4 and FRMD4A with the clinicopathologic variables and survival rates of the patients were analyzed, and the prognostic factors for gastric cancer patients were also analyzed.

Results: Compared with tumor adjacent normal tissue, both mRNA and protein expression levels of Cbx4 and FRMD4A in gastric cancer tissue were significantly increased (all $P < 0.05$). The protein expression levels of both Cbx4 and FRMD4A were significantly associated with the T stage, N stage, degree of differentiation and distant metastasis of the patients (all $P < 0.05$). The 5-year survival rate in gastric cancer patients with positive expression of Cbx4 or FRMD4A protein was significantly lower than that in those with corresponding negative expression ($\chi^2 = 15.42, P = 0.000$; $\chi^2 = 21.55, P = 0.000$). Cox multivariate analysis showed that the protein expression levels of Cbx4 ($HR = 2.754, 95\% CI = 1.827-4.151, P = 0.000$) and FRMD4A ($HR = 3.129, 95\% CI = 2.282-4.290, P = 0.000$) as well as T stage ($HR = 1.432, 95\% CI = 1.241-1.652, P = 0.005$) and distant metastasis ($HR = 1.257, 95\% CI = 1.208-1.308, P = 0.032$) were independent risk factors affecting the prognosis of gastric cancer patients.

Conclusion: The Cbx4 and FRMD4A expressions are increased in gastric cancer tissues, which are closely related to the unfavorable clinicopathologic features and prognosis of patients. They may have certain significance in disease assessment and prognosis estimation for gastric cancer patients.

Key words

Stomach Neoplasms; Polycomb-Group Proteins; FERM Domain-Containing Proteins; Prognosis

CLC number: R735.2

胃癌是一种起源于胃黏膜上皮的全球性常见恶性肿瘤,我国是胃癌高发国家,2015年新发病例约67.9万,死亡病例约49.8万^[1],发病率和病死率均占全球胃癌发病率和病死率的50%^[2]。随着生活水平的提高和饮食结构的改善,我国胃癌发病率和病死率呈下降趋势,但仍处于世界较高水平,依然严重威胁人类健康^[3]。随着科技和医疗水平的发展,对胃癌研究取得很大进展,但其早期筛查不易,一经发现80%以上均已进入中晚期。另外,胃癌患者术后5年生存率较低,仅为30%左右^[4-6]。胃癌发生发展过程极其复杂,与患者生活饮食习惯、工作压力增大、遗传因素及幽门螺旋杆菌感染等因素密切相关,此外,抑癌基因突变、失活、原癌基因激活等均可使细胞恶性增殖,参与肿瘤发生发展过程^[7-11]。因此研究与胃癌发生发展相关的分子标志物具有重要意义。chromobox (CBX) 家族属于多梳基因家族蛋白 (polycomb group protein, PcG) 家族中特殊的一类,CBX包括5个亚型,多梳蛋白4 (chromobox homolog 4, Cbx4) 是一种泛素化 (SUMO) E3连接酶,可抑制上皮干细胞的激活和分化,促进肿瘤血管生成^[12-14]。含FERM结构域蛋白4A (FERM domain-containing protein 4A, FRMD4A) 可促进

癌细胞生长,其高表达与头颈部鳞癌复发转移风险高度相关^[15-16]。但Cbx4和FRMD4A蛋白在胃癌中的研究尚鲜有报道,因此本研究拟观察Cbx4和FRMD4A蛋白在胃癌组织中表达,研究其与胃癌临床病理参数和预后的关系。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2010年2月—2013年11月在本院初诊胃癌患者112例作为研究对象,其中男60例,女52例;年龄35~70岁,平均年龄(51.25 ± 11.65)岁,收集患者临床资料及手术过程中胃癌组织和癌旁组织标本。本研究经过院道德伦理委员会批准通过,所有样品采集均取得患者及家属知情同意并签字,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:(1)经手术病理确诊为胃癌患者;(2)自愿参加治疗调查者;(3)术前未接受放化疗;(4)有完整随访资料者。排除标准:(1)患有其他恶性肿瘤者;(2)患有严重肝肾等重要脏器疾病者;(3)患有自身免疫性疾病者;(4)生活不能自理或精神状态异常者;(5)随访资料不完整者。

1.3 研究方法

1.3.1 主要试剂及仪器 TRIzol试剂(编号:R0016)购自上海碧云天; PrimeScript™ RT reagent Kit (Perfect Real Time) (编号:RR037A)、PrimeScript™ II 1st Strand cDNA Synthesis Kit (编号:6210A)购自北京TaKaRa; 鼠源 anti-Cbx4 (货号:MA5-31666)适用稀释浓度1:500,兔源 anti-FRMD4A (货号:PA5-58394)适用稀释浓度1:100,均购自美国Invitrogen; 紫外分光光度计(美国Thermo公司)、qRT-PCR仪7500(美国Bio-Rad公司)等。

1.3.2 标本采集 收集112例胃癌患者手术中胃癌组织标本,及距离癌旁组织>5 cm处癌旁组织标本,一部分于液氮中保存备用,另一部分制备石蜡标本。

1.3.3 临床病例特征分期标准 胃癌采用2018年国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(International Union Against Cancer/ American Joint Committee on Cancer, UICC/AJCC)第8版TNM分期标准^[17]: T(原发灶), T1+T2(孤立肿瘤无血管受侵+孤立肿瘤有血管受侵或多发肿瘤直径≤5 cm)21例,

T3+T4(多发肿瘤直径>5 cm+侵及周围组织)91例; N(区淋巴结), N₀(无淋巴转移)39例, N₁(区域淋巴转移)73例; M(远处转移), 无远处转移69例,有远处转移43例; 分化程度, 低分化41例, 中分化31例, 高分化40例。

1.3.4 qRT-PCR检测Cbx4和FRMD4A mRNA表达 采用TRIzol提取胃癌及癌旁组织总RNA, 紫外分光光度计检测总RNA浓度及纯度。反转录得到cDNA, 置于-20℃保存备用。采用qRT-PCR检测胃癌及癌旁组织中Cbx4和FRMD4A mRNA相对表达量。qRT-PCR反应采用20 μL体系: TB Green Premix Ex Taq II (Tli RNaseH Plus) (2×)10 μL, ROX Reference Dye or Dye II (50×) 0.4 μL, cDNA (50 ng/μL) 2 μL, 上下游引物(10 μmol/L)各0.8 μL, ddH₂O 6.0 μL。反应采用两步法, 条件设置为: 95℃, 30 s; 95℃, 5 s; 60℃, 34 s, 40个循环; 添加溶解曲线。Cbx4、FRMD4A及内参β-actin的引物(由上海生工合成)序列见表1。采用2^{-ΔΔCT}法对胃癌及癌旁组织中Cbx4和FRMD4A mRNA相对表达水平进行定量分析。

表1 qRT-PCR引物序列

Table 1 Primer sequences for qRT-PCR

基因	上游引物序列(5' → 3')	下游引物序列(5' → 3')
Cbx4	TGG GAA CCG GAG GAG AAC AT	GGA ACG ACG GGC AAA GGT AG
FRMD4A	CCA TTC TGG ATG GGT CTG A	AGG GAG GAA TCC AGG AAA CA
β-actin	GAG ACC TTC AAC ACC CCA GCC	AAT GT CAC GCA CGA TTT CCC

1.3.5 免疫组化法检测Cbx4和FRMD4A蛋白表达 石蜡组织切块以4 μm厚度连续切片, 之后置于60℃烤箱1 h, 取出后置于预热二甲苯溶液中浸泡10 min, 重复3次; 梯度乙醇浸泡脱水, 3%双氧水室温避光灭活内源性过氧化物酶15 min, 枸橼酸钠抗原高压修复5 min, 添加Cbx4(1:500)和FRMD4A(1:100)蛋白多克隆抗体, 4℃孵育过夜, 依次添加生物素标记二抗和DAB显色液, 苏木素复染, 盐酸酒精短暂分化后, 脱水、透明、封片。用磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照。

1.3.6 阳性结果判定 由2名资深病理医师双盲法分别对染色结果进行半定量评分。细胞浆或核内呈黄色或棕色颗粒为阳性染色, 采用免疫反应积分(IRS)法进行评分: 染色强度(SI)积分, 无着色(0分), 淡黄色(1分), 棕黄色(2分), 棕褐色(3分); 阳性染色细胞百分比

(PP)积分, 阴性(0分), PP 1%~10%(1分), PP 11%~50%(2分), PP 51%~75%(3分), PP 76%~100%(4分)。IRS=SI×PP, IRS>3为阳性。

1.4 随访

对所有治疗出院后的胃癌患者进行电话或门诊随访, 随访时间为1~60个月, 末次随访时间截止2018年12月30日, 死亡患者以死亡时间作为随访截止日期, 观察记录患者随访期间胃癌生存死亡情况。

1.5 统计学处理

利用SPSS 22.0进行统计学分析, 计数资料以[n(%)]表示, 进行χ²检验, 计量资料以均数标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 进行t检验, 多组资料进行单因素方差分析; 采用Cox多因素回归分析影响胃癌患者预后的因素。P<0.05差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胃癌及癌旁组织中 Cbx4 和 FRMD4A mRNA 表达水平比较

与癌旁正常组织比较, 胃癌组织中 Cbx4 和 FRMD4A mRNA 表达水平均明显升高 ($P < 0.05$) (表 2)。

2.2 胃癌及癌旁组织中 Cbx4 和 FRMD4A 蛋白表达水平比较

Cbx4 和 FRMD4A 阳性表达主要位于细胞核, 呈棕黄色颗粒状 (图 1)。Cbx4 在胃癌组织中的阳性表达率明显高于癌旁正常组织 ($\chi^2 = 21.987$,

$P = 0.012$), FRMD4A 在胃癌组织中的阳性表达率明显高于癌旁正常组织, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 23.459$, $P = 0.005$) (表 3)。

表 2 胃癌及癌旁组织中 Cbx4 和 FRMD4A mRNA 表达水平比较 ($n=112$, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the mRNA levels of Cbx4 and FRMD4A in gastric carcinoma and adjacent tissue ($n=112$, $\bar{x} \pm s$)

组别	Cbx4	FRMD4A
胃癌组织	2.38 ± 0.25	3.27 ± 0.64
癌旁组织	1.14 ± 0.32	1.29 ± 0.35
<i>t</i>	47.332	28.726
<i>P</i>	<0.001	<0.001

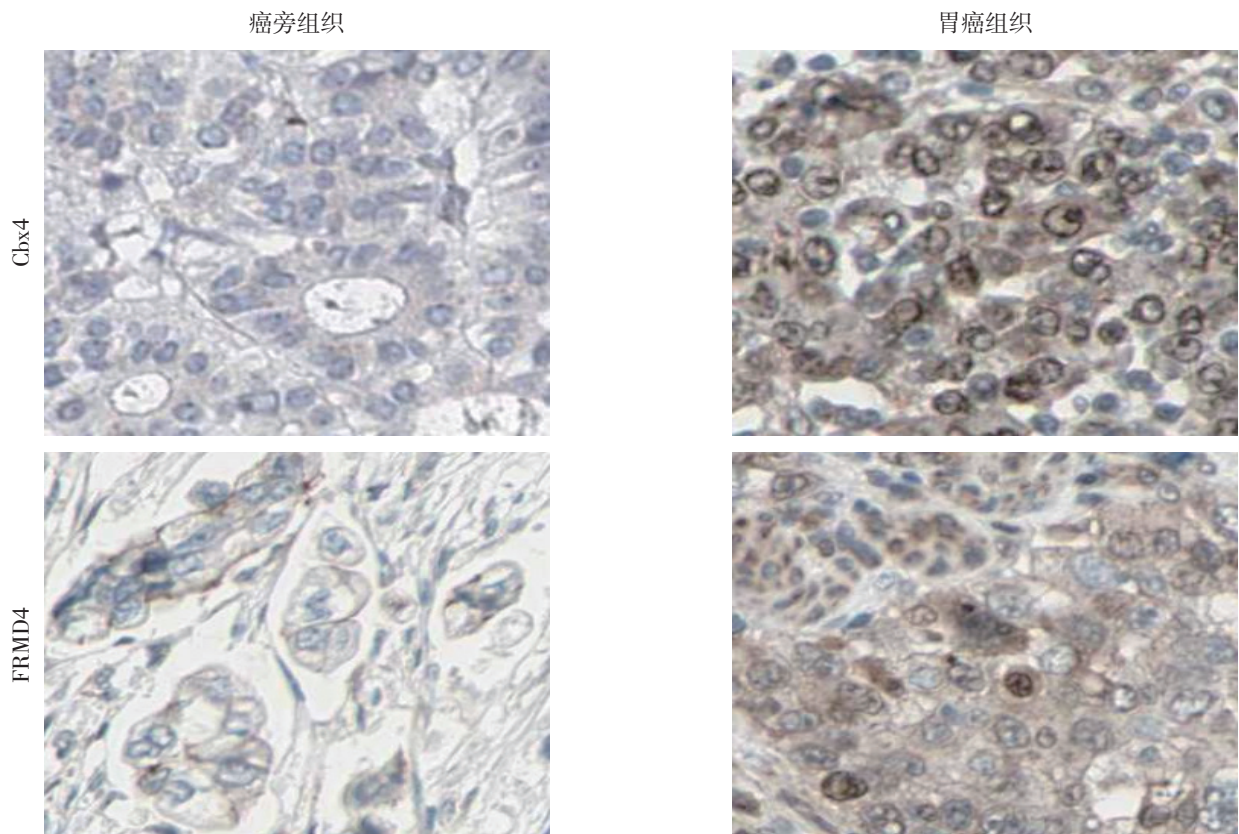


图 1 免疫组化检测 Cbx4 和 FRMD4A 蛋白表达 ($\times 400$)

Figure 1 Immunohistochemical staining for protein expressions of Cbx4 and FRMD4A ($\times 400$)

表 3 胃癌及癌旁组织中 Cbx4 和 FRMD4A 蛋白阳性表达率比较 [$n=112$, n (%)]

Table 3 Comparison of the positive expression rates of Cbx4 和 FRMD4A proteins in gastric cancer and surrounding tissue [$n=112$, n (%)]

组别	Cbx4		FRMD4A	
	阳性	阴性	阳性	阴性
胃癌组织	78 (69.64)	34 (30.36)	81 (72.32)	31 (27.68)
癌旁组织	42 (37.50)	70 (62.50)	44 (39.29)	68 (60.71)
χ^2	21.987		23.459	
<i>P</i>	0.012		0.005	

2.3 Cbx4 和 FRMD4A 蛋白表达水平与胃癌临床病理参数的关系

112 例胃癌组织中, Cbx4 阳性表达组 78 例, 阴性表达组 34 例; FRMD4A 阳性表达组 81 例, 阴性表达组 31 例。分析结果显示, Cbx4 及 FRMD4A 表达水平与胃癌患者年龄、性别无关 ($P > 0.05$),

与 T 分期 ($\chi^2 = 14.073$ 、 13.094 , P 均 = 0.000)、N 分期 ($\chi^2 = 13.957$ 、 22.523 , $P = 0.001$ 、 0.000)、分化程度 ($\chi^2 = 14.176$ 、 20.632 , 均 $P = 0.000$) 及远处转移 ($\chi^2 = 5.503$ 、 10.331 , $P = 0.019$ 、 0.001) 有关 ($P < 0.05$) (表 4)。

表 4 Cbx4 和 FRMD4A 蛋白表达水平与胃癌患者临床病理参数的关系 [$n=112$, $n(\%)$]

Table 4 Relations of Cbx4 and FRMD4A expressions with clinicopathologic features of gastric cancer patients [$n=112$, $n(\%)$]

临床病理参数	n	Cbx4		χ^2	P	FRMD4A		χ^2	P
		阳性	阴性			阳性	阴性		
年龄 (岁)									
> 65	38	23 (60.53)	15 (39.47)	1.655	0.198	26 (68.42)	12 (31.58)	0.192	0.661
≤ 65	74	55 (74.32)	19 (25.68)			55 (74.32)	19 (25.68)		
性别									
男	60	39 (65.00)	21 (35.00)	0.887	0.346	41 (68.33)	19 (31.67)	0.643	0.423
女	52	39 (75.00)	13 (25.00)			40 (76.92)	12 (23.08)		
T 分期									
T1+T2	21	7 (33.33)	14 (66.67)	14.073	<0.001	8 (38.10)	13 (61.90)	13.094	<0.001
T3+T4	91	71 (78.02)	20 (21.98)			73 (80.22)	18 (19.78)		
N 分期									
N0	39	18 (46.15)	21 (53.85)	13.957	0.001	17 (43.59)	22 (56.41)	22.523	<0.001
N1	73	60 (79.45)	13 (20.55)			64 (87.67)	9 (12.33)		
分化程度									
低	41	37 (90.24)	4 (9.76)	14.176	<0.001	39 (95.12)	2 (4.88)	20.632	<0.001
中	31	20 (64.52)	11 (35.48)			22 (70.97)	9 (29.03)		
高	40	21 (52.50)	19 (47.50)			20 (50.00)	20 (50.00)		
远处转移									
有	43	37 (86.05)	6 (13.95)	5.503	0.019	39 (90.70)	4 (9.30)	10.331	0.001
无	69	44 (63.77)	13 (36.23)			42 (60.87)	27 (39.13)		

2.4 胃癌组织中 Cbx4 和 FRMD4A 蛋白表达水平与胃癌患者 5 年生存率的关系

112 例胃癌患者 5 年内死亡 72 例, 存活 40 例, 5 年总生存率为 35.71%。生存分析结果显示, Cbx4 蛋白阳性表达胃癌患者 5 年生存率

(13.89%) 明显低于阴性表达患者 (46.05%) ($\chi^2 = 15.42$, $P = 0.000$); FRMD4A 蛋白阳性表达胃癌患者 5 年生存率 (11.77%) 明显低于阴性表达患者 (46.15%) ($\chi^2 = 21.55$, $P = 0.000$) (图 2)。

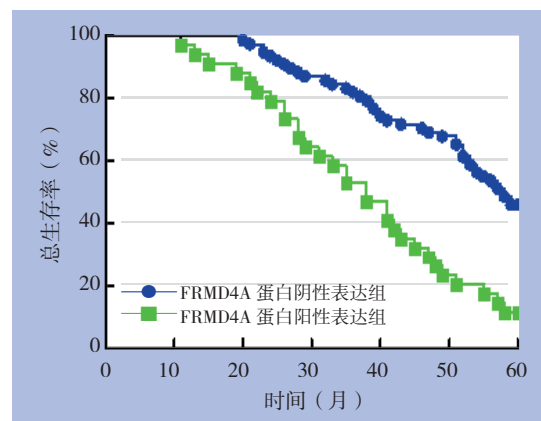
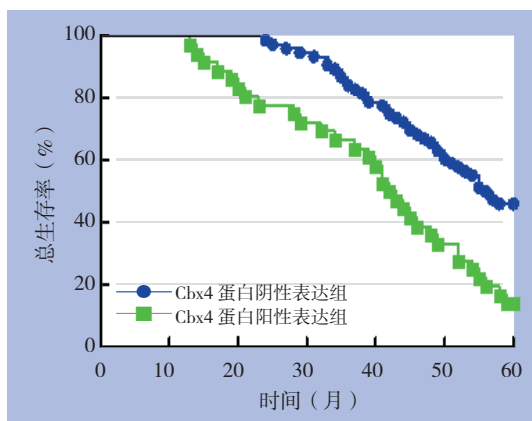


图 2 Cbx4 和 FRMD4A 蛋白表达与胃癌患者 5 年生存率的关系

Figure 2 Relations of the Cbx4 and FRMD4A protein expressions with the 5-year survival rates of the gastric cancer patients

2.5 Cox 回归分析影响胃癌患者预后的危险因素

单因素分析显示,胃癌患者T分期、分化程度、远处转移、胃癌组织中Cbx4和FRMD4A蛋白表达水平是影响胃癌患者预后的危险因素。Cox

多因素分析显示, T分期、远处转移、Cbx4和FRMD4A蛋白表达水平是影响胃癌患者预后的独立危险因素(均 $P < 0.05$) (表5)。

表 5 胃癌患者预后因素的 Cox 回归分析

Table 5 Cox regression analysis of prognostic factors for gastric cancer patients

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
T分期	1.412	1.143~1.744	0.021	1.432	1.241~1.652	0.005
N分期	1.328	0.976~1.807	0.495	1.451	0.782~2.692	0.583
分化程度	1.253	1.162~1.824	0.023	1.313	0.762~2.262	0.370
远处转移	1.418	1.239~1.623	0.011	1.257	1.208~1.308	0.032
Cbx4	2.157	1.618~2.876	<0.001	2.754	1.827~4.151	<0.001
FRMD4A	3.356	2.248~5.010	<0.001	3.129	2.282~4.290	<0.001

3 讨 论

PcG蛋白在胚胎早期和肿瘤形成过程中出现,主要存以多梳蛋白复合体(polycomb group complex, PRC)蛋白形式存在,主要包括Cbx2、Cbx4、Cbx6、Cbx7、Cbx8等成员,该类蛋白是一种在染色质水平上通过表观遗传修饰抑制靶基因转录的调节因子,在DNA修复、细胞分化、衰老中起重要作用,与细胞增殖、分化、肿瘤形成密切相关^[18-21]。Ni等^[22]研究报道,Cbx7与p-Akt、胃癌组织干细胞标志物OCT-4、CD133呈正相关,可通过下调p16、激活Akt-NF- κ B-miR-21信号通路维持胃癌干细胞样特性。Cbx4是PcG蛋白家族中一种特殊蛋白,它是一种SUMO E3连接酶,Mei等^[23]研究报道,Cbx4可通过对低氧诱导因子1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)第391位及477位赖氨酸残基SUMO化修饰上调其活性,进而调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达促进肝细胞癌血管再生。Zheng等^[24]研究报道,Cbx4表达水平升高可促进肝癌肿瘤生长,过表达miR-195可靶向下调肝癌HepG2细胞中Cbx4表达水平,抑制肝癌HepG2细胞增殖、侵袭及迁移。本研究结果发现,胃癌组织中Cbx4 mRNA及蛋白阳性表达率均高于癌旁组织,且Cbx4阳性表达与胃癌T、N分期、分化程度及远处转移有关,与Cbx4在其他肿瘤中报道一致^[24-25],提示Cbx4阳性表达可能与胃癌发生发展及严重程度有关,但是否与其他癌症中类似机制,有待进一步探究。

FRMD4A是一类具有FERM结构域蛋白,可连接细胞质膜与细胞骨架、协助维持细胞形态和细胞膜稳定,可促进癌细胞生长,在头颈癌等癌症的发生发展中起重要作用^[26-28]。郑相淮等^[29]研究报道,FRMD4A高表达与舌鳞状细胞癌的发展及转移密切相关,下调FRMD4A蛋白表达,可将舌癌CAL-27细胞阻滞在G₁期,抑制其增殖。Zheng等^[15]研究显示,FRMD4A蛋白表达与舌癌发生有关,沉默FRMD4A基因可以降低CAL27细胞增殖,导致细胞周期停滞在G₁期,并显著抑制CAL27细胞的迁移和侵袭能力。本研究结果发现,与正常癌旁组织比较,胃癌组织中FRMD4A mRNA及蛋白表达水平均明显升高,且与胃癌T、N分期、分化程度及远处转移有关,提示FRMD4A蛋白表达可能对胃癌发生发展及远处转移产生影响,有潜力成为胃癌病情监测敏感指标。

本研究结果还发现,Cbx4和FRMD4A蛋白阳性表达组胃癌患者5年生存率均明显低于阴性表达组患者,且T分期、有远处转移、Cbx4和FRMD4A蛋白表达水平是影响胃癌患者预后的独立危险因素,提示检测Cbx4和FRMD4A蛋白表达水平可能对胃癌患者预后评估有一定指导意义。

综上所述,Cbx4和FRMD4A蛋白在胃癌组织中高表达,与胃癌临床分期、分化程度及5年生存率有关,可能与胃癌的发生发展及预后有关,可能对胃癌临床靶向治疗及预后评估提供一定理论基础。但由于本研究样本量较少,结果具有局限性,另关于Cbx4和FRMD4A对胃癌细胞生物活性的影响及具体作用机制及有待进一步探索。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115–132. doi: 10.3322/caac.21338.
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E359–386. doi: 10.1002/ijc.29210.
- [3] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(1):52–58. doi:10.3969/j.issn.1000–8179.2017.01.881.
- Zuo TT, Zheng RS, Zeng HM, et al. Epidemiology of stomach cancer in China [J]. *China Journal of Clinical Oncology*, 2017, 44(1):52–58. doi:10.3969/j.issn.1000–8179.2017.01.881.
- [4] 宗华, 秦杰, 李红春, 等. 胃癌中高表达的CBX7对细胞迁移、侵袭的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(16):40–43. doi:10.3969/j.issn.1005–8982.2017.16.008.
- Zong H, Qin J, Li HC, et al. CBX7 expression in human gastric cancer and its role in cell migration and invasion[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2017, 27(16):40–43. doi:10.3969/j.issn.1005–8982.2017.16.008.
- [5] 张聪, 曹立宇, 李玉洁. 早期胃癌中Runx-3及 β -catenin蛋白的表达及临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017, 33(12):1332–1336. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2017.12.009.
- Zhang C, Cao LY, Li YJ. Expression of Runx-3 and β -catenin proteins in early gastric cancer and their clinical significance[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2017, 33(12):1332–1336. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2017.12.009.
- [6] 崔国才, 史建伟, 彭鑫宇, 等. 胃癌组织中细丝蛋白A表达变化及其对患者预后的影响[J]. *山东医药*, 2019, 59(7):69–71. doi:10.3969/j.issn.1002–266X.2019.07.018.
- Cui GC, Shi JW, Peng XY, et al. Changes in expression of filamin A in gastric cancer and its influence on prognosis of the patients[J]. *Shandong Medical Journal*, 2019, 59(7):69–71. doi:10.3969/j.issn.1002–266X.2019.07.018.
- [7] 李明, 王永飞, 焦金霞, 等. OPCML在胃癌中的表达及对胃癌细胞生物学的作用[J]. *中国生物工程杂志*, 2015, 35(2):1–7. doi:10.13523/j.cb.20150201.
- Li M, Wang YF, Jiao JX, et al. The Expression of OPCML in Gastric Cancer and Role of OPCML in Biological Function of Gastric Cancer Cell[J]. *China Biotechnology*, 2015, 35(2):1–7. doi:10.13523/j.cb.20150201.
- [8] Hsu JS, Zhang R, Yeung F, et al. Cancer gene mutations in congenital pulmonary airway malformation patients[J]. *ERJ Open Res*, 2019, pii: 00196–2018. doi: 10.1183/23120541.00196–2018.
- [9] 雷天翔, 刘合利. DNA甲基化与胃癌发生发展的关系研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(10):1334–1340. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2018.10.017.
- Lei TX, Liu HL. Relationship between DNA methylation and gastric cancer: recent progress[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(10):1334–1340. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2018.10.017.
- [10] Shan C, Zhang Y, Hao X, et al. Biogenesis, functions and clinical significance of circRNAs in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):136. doi: 10.1186/s12943–019–1069–0.
- [11] Tian J, Liu G, Zuo C, et al. Genetic polymorphisms and gastric cancer risk: a comprehensive review synopsis from meta-analysis and genome-wide association studies[J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(2):361–389. doi: 10.20892/j.issn.2095–3941.2018.0290.
- [12] Chen Q, Huang L, Pan D, et al. Cbx4 Sumoylates Prdm16 to Regulate Adipose Tissue Thermogenesis[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(11):2860–2872. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.057.
- [13] 曾凯, 刘明. CBX与肿瘤关系的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2017, 31(2):165–169. doi:10.11904/j.issn.1002–3070.2017.02.014.
- Zeng K, Liu M. Research progress of CBX protein and tumor[J]. *Practical Oncology Journal*, 2017, 31(2):165–169. doi:10.11904/j.issn.1002–3070.2017.02.014.
- [14] 关珊丽, 王健, 谢忆, 等. 多梳蛋白CBX家族在哺乳动物中结构与功能多样性的研究进展[J]. *中国科学:生命科学*, 2017, 47(8):847–862.
- Guan SL, Wang J, Xie Y, et al. Structural and functional diversity of mammalian CBX proteins[J]. *Scientia Sinica Vitae*, 2017, 47(8):847–862.
- [15] Zheng X, Jia B, Lin X, et al. FRMD4A: A potential therapeutic target for the treatment of tongue squamous cell carcinoma[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(5):1443–1449. doi: 10.3892/ijmm.2016.2745.
- [16] 陈冬雪, 陈亮. 刺五加皂苷对人胃癌SGC-7901细胞增殖、凋亡、EMT及VEGF、bFGF表达的影响[J]. *中药材*, 2016, 39(4):880–882. doi:10.13863/j.issn1001–4454.2016.04.044.
- Chen DX, Chen L. Influence of eleutheroside on proliferation, apoptosis and EMT and expressions of VEGF and bFGF in human gastric cancer SGC-7901 cells[J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2016, 39(4):880–882. doi:10.13863/j.issn1001–4454.2016.04.044.
- [17] 曹惠华, 束平, 唐兆庆, 等. 美国癌症联合会第7版与第8版胃癌TNM分期系统的差异及其对预后评估的比较(附1 383例报告)[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(6):605–611. doi:10.3760/cma.j.issn.1673–9752.2018.06.013.
- Cao HH, Shu P, Tang ZQ, et al. Differences and comparison of

- prognostic evaluation between AJCC staging system 7th edition and 8th edition for gastric cancer (A report of 1 383 cases)[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2018,17(6):605-611. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.06.013.
- [18] Gil J, O'Loughlin A. PRC1 complex diversity: where is it taking us?[J]. Trends Cell Biol, 2014, 24(11):632-641. doi: 10.1016/j.tcb.2014.06.005.
- [19] Chan HL, Morey L. Emerging Roles for Polycomb-Group Proteins in Stem Cells and Cancer[J]. Trends Biochem Sci, 2019, 44(8):688-700. doi: 10.1016/j.tibs.2019.04.005.
- [20] Gergely JE, Dorsey AE, Dimri GP, et al. Timosaponin A-III inhibits oncogenic phenotype via regulation of PcG protein BMI1 in breast cancer cells[J]. Mol Carcinog, 2018, 57(7):831-841. doi: 10.1002/mc.22804.
- [21] Li H, Chang C, Shang Y, et al. A missense variant in EZH2 is associated with colorectal cancer risk in a Chinese population[J]. Oncotarget, 2017, 8(55):94738-94742. doi: 10.18632/oncotarget.21888.
- [22] Ni SJ, Zhao LQ, Wang XF, et al. CBX7 regulates stem cell-like properties of gastric cancer cells via p16 and AKT-NF-kappaB-miR-21 pathways[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1):17. doi: 10.1186/s13045-018-0562-z.
- [23] Mei Z, Jiao H, Wang W, et al. Polycomb chromobox 4 enhances migration and pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma cell line MHCC97L[J]. Sci China Life Sci, 2014, 57(6):610-617. doi: 10.1007/s11427-014-4663-9.
- [24] Zheng C, Li J, Wang Q, et al. MicroRNA-195 functions as a tumor suppressor by inhibiting CBX4 in hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2015, 33(3):1115-1122. doi: 10.3892/or.2015.3734.
- [25] Wang X, Kang T. Role of CBX4 in the Colorectal Carcinoma Metastasis-Response[J]. Cancer Res, 2017, 77(9):2550-2551. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0594.
- [26] Velcheti V, Thawani R, Khunger M, et al. FRMD4A/RET: A Novel RET Oncogenic Fusion Variant in Non-Small Cell Lung Carcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(2):e15-16. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.274.
- [27] Yan X, Nykänen NP, Brunello CA, et al. FRMD4A-cytohesin signaling modulates the cellular release of tau[J]. J Cell Sci, 2016, 129(10):2003-2015. doi: 10.1242/jcs.180745.
- [28] Fine D, Flusser H, Markus B, et al. A syndrome of congenital microcephaly, intellectual disability and dysmorphism with a homozygous mutation in FRMD4A[J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(12):1729-1734. doi: 10.1038/ejhg.2014.241.
- [29] 郑相淮, 赵建江, 贾搏, 等. FRMD4A在舌鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. 广东医学, 2014, 35(1):64-66.
Zheng XH, Zhao JJ, Jia B, et al. FRMD4A expression in tongue squamous-cell carcinoma and its significance[J]. Guangdong Medical Journal, 2014, 35(1):64-66.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 钱海权, 周海宁, 刘轲, 等. 多梳蛋白4与含FERM结构域蛋白4A在胃癌组织中的表达及与意义[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(10):1237-1244. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.011
Cite this article as: Qian HQ, Zhou HN, Liu K, et al. Expressions of chromobox homolog 4 and FERM domain-containing protein 4A in gastric cancer tissue and their significance[J]. Chin J Gen Surg, 2019, 28(10):1237-1244. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.011



微信扫一扫
关注该公众号

敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(微信号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知等, 以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联网时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部