

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.04.006

· 临床研究 (专题) ·

FOXDI 在胶质瘤组织中的表达及其与患者预后的关系

姜泽宇¹, 陆威成², 郭宗泽², 程鹏² (1. 天津市儿童医院 外科, 天津 300074; 2. 中国医科大学附属第一医院 神经外科, 辽宁 沈阳 110001)

[摘要] 目的: 检测转录因子叉头框(forkhead box, FOX)基因家族成员 FOXDI 在不同级别胶质瘤组织中的表达, 分析 FOXDI 表达高低与胶质瘤患者预后之间的关系。**方法:** 收集 40 例中国医科大学附属第一医院神经外科 2014 年 9 月至 2015 年 2 月行手术治疗的胶质瘤患者肿瘤组织标本, 7 例颅脑外伤患者内减压切除组织作为对照。通过 qRT-PCR 以及免疫组化方法分析 FOXDI 在胶质瘤与正常脑组织中的表达, 并行临床病理因素相关性分析。采用 Kaplan-Meier 法分析 FOXDI 表达与胶质瘤患者生存期之间的关系, 通过检索 GEO(GSE4290、GSE2223)及 Rembrandt 等基因数据库验证 FOXDI 在胶质瘤组织的表达及其与患者预后的关系。**结果:** qRT-PCR 结果显示 WHO IV 级胶质瘤 FOXDI 的相对表达量高于正常脑组织以及 II 级胶质瘤组织(均 $P < 0.01$), 免疫组化结果显示在胶质瘤组织中 FOXDI 蛋白的表达与患者 WHO 病理级别 ($\chi^2 = 11.73, P < 0.01$) 关联; FOXDI 高表达组和低表达组生存率之间差异具有统计学意义 ($P = 0.043$)。多个基因数据库检索资料验证结果证实, FOXDI mRNA 在胶质瘤中的表达高于正常脑组织, FOXDI mRNA 表达的升高与胶质瘤患者术后生存期呈负相关。**结论:** FOXDI 在胶质瘤组织中高表达, 并且随肿瘤级别升高表达增高, FOXDI 的高表达与胶质瘤患者预后呈负相关。

[关键词] 胶质瘤; 叉头框基因; 生存率; 预后

[中图分类号] R739.41; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)04-0351-06

Expression of FOXDI in glioma tissues and its correlation with prognosis of patients

JIANG Zeyu¹, LU Weicheng², GUO Zongze², CHENG Peng² (1. Department of Surgery, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China; 2. Department of Neurosurgery, First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the expression level of FOXDI in glioma tissues of different grades, and to investigate the correlation between the expression of FOXDI and the prognosis of glioma patients. **Methods:** The tumor tissues were collected from 40 glioma patients, who received surgical treatment in the neurosurgery department of the First Hospital of China Medical University from September 2014 to February 2015; Seven non-tumor tissues obtained from patients underwent internal decompression for traumatic brain injury were used as controls. The FOXDI expression in glioma and non-tumor brain tissues was analyzed by qRT-PCR and IHC, and the correlations between clinical pathological features of glioma patients and FOXDI expression level were analyzed. Furthermore, the Kaplan-Meier method was used to analyze the relationship between FOXDI expression and survival time of patients. In addition, the expression of FOXDI in glioma tissues and its relationship with patients' prognosis were confirmed by the data from GEO (GSE4290, GSE2223) and Rembrandt database. **Results:** qRT-PCR showed that the FOXDI mRNA expression in glioma tissues of WHO grade IV was significantly higher than that of non-tumor brain tissues and glioma tissues of WHO grade II ($P < 0.01$). German immunohistochemical score (GIS) was used to evaluate the immunohistochemical staining intensity, and the relationship between FOXDI expression and clinical pathological features was analyzed. The results showed that FOXDI in glioma tissues was related to WHO pathological grade level ($\chi^2 = 11.73, P < 0.01$). There was statistically significant difference between the survival time of FOXDI high expression group and FOXDI low expression group ($P = 0.043$). The data from GEO data base (GSE4290, GSE2223) and Rembrandt datasets showed that glioma tissues have a higher FOXDI mRNA expression level than normal brain tissues, and the elevated expression of FOXDI mRNA was negatively associated with the survival time of glioma patients. **Conclusion:** FOXDI was highly expressed in glioma tissues, and the expression level of FOXDI was increased as the pathological grade increases. The elevated expression of FOXDI

[基金项目] 辽宁省科学技术计划资助项目(No.2012225014)。Project supported by the Science and Technology Plan Projects of Liaoning Province (No.2012225014)

[作者简介] 姜泽宇(1989-),男,硕士,住院医师,主要从事神经系统肿瘤的综合治疗研究,E-mail:jazy68486@163.com

[通信作者] 程鹏(CHENG Peng, corresponding author),博士,副教授,硕士生导师,主要从事脑肿瘤的综合治疗研究,E-mail:chengpengcmu@sina.com

was related with the poor survival of glioma patients.

[Key words] glioma; forkhead box (FOX) gene; survival rate; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(4): 351-356. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.04.006]

神经胶质瘤是成人中最常见的原发性神经系统肿瘤,其中成胶质细胞瘤级别和其恶性程度最高,预后最差^[1]。目前标准的治疗方案主要是通过手术切除肿瘤,辅助以术后放化疗。由于成胶质细胞瘤细胞具有异质性,其对于常规放疗及化疗具有抵抗性^[2]。转录因子叉头框(forkhead box, FOX)基因家族中许多成员被证实与癌症相关,在肿瘤的形成过程中具有重要的调控作用,它们主要通过转录因子控制其他基因表达,参与肿瘤细胞生长、分化、凋亡、增殖、迁移、侵袭和血管形成^[3]。FOXDI为FOX家族中的一员,其在人体胚胎组织中表达。有研究^[4]报道,FOXDI的反常表达与前列腺癌、乳腺癌以及肾透明细胞肉瘤的发生密切相关,然而,FOXDI在脑部胶质瘤中表达情况及其在胶质瘤的作用目前尚不明确。本研究将对不同级别胶质瘤组织中FOXDI的表达进行检测,分析FOXDI表达高低与胶质瘤患者预后之间的关系。

1 材料与方法

1.1 标本来源

40例胶质瘤标本收集自中国医科大学附属第一医院神经外科2014年9月至2015年2月行手术切除胶质瘤组织,患者男性22例、女性18例;年龄6~76岁,平均年龄44.48岁,中位年龄46岁。其中按WHO病理分级II级7例、III级13例、IV级20例,所有患者术前未进行过任何放化疗,除胶质瘤外无其他肿瘤及重大疾病,所有术后标本均经两名病理科医生诊断确认其肿瘤类型、分类和病理级别。7例对照标本取自颅脑外伤患者内减压切除组织,除颅脑外伤外无其他肿瘤及重大疾病。本研究所有标本、实验及数据采集均取得患者同意,并签署知情同意书,本临床研究方案经医院伦理委员会审查批准。

1.2 主要试剂和仪器

TRIzol试剂购自Invitrogen公司,SYBR GREEN master mix购自Applied biosystems公司,EnVision 二步法免疫组化检测试剂盒/HRP标记,兔抗(K401111)购自Dako公司,FOXDI(OAAB10686)抗体购自AVIVA公司,ABI 7000荧光定量PCR仪购自Applied biosystems公司,PCR扩增仪购自PerkinElmer公司。

1.3 实时荧光定量PCR检测FOXDI mRNA在胶质瘤组织中的表达水平

参照TRIzol试剂说明书及逆转录盒说明书,提取胶质瘤组织及正常组织中的RNA并逆转录。FOXDI上游引物:5'-ACAACCTAAGCCTTTTT-

GAGG-3',下游引物:5'-AAAAGTACACCAGACAAGTG-3';GAPDH作为内参,上游引物:5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTCA-3',下游引物:5'-TTGAGGTCAATGAAGGGTC-3'。配制如下反应体系:SYBR GREEN master mix 12.5 μl,基因引物1.0 μl,内参引物1.0 μl,反转录产物2.0 μl,ddH₂O 8.5 μl,总计25 μl。PCR反应条件:预变性95℃、10 min;95℃、15 s,60℃、60 s,72℃、40 s,4℃、5 min循环50次。扩增结束后输出CT值,计算2^{-ΔΔCt}值作为mRNA表达相对水平。

1.4 免疫组织化学染色检测FOXDI蛋白在胶质瘤组织中的表达水平

切片经过常规脱蜡,3%过氧化氢灭活内源性过氧化物酶,加入一抗体(FOXDI抗体1:300)4℃孵育过夜,DAB显色,苏木精复染,脱水,中性树脂封片。

结果判定:根据德国免疫组化评分法(GIS)^[5-6],阳性细胞百分率1%~10%记1分,11%~50%记2分,51%~80%记3分,大于80%记4分。同时根据染色强度:无染色记0分,弱染色记1分,中等染色记2分,强染色记3分。最后结果为阳性细胞百分率乘以染色强度,小于5分为低表达,大于等于5分并小于等于8分为中度表达,大于8分为高度表达。

1.5 使用数据库验证FOXDI在胶质瘤组织的表达及其与患者预后的关系

基因表达数据库(Gene Expression Omnibus dataset, GEO dataset)访问网址:www.ncbi.nlm.nih.gov/gds,其中Sun dataset(GSE4290,探针206307)和Bredel dataset(GSE2223,探针1876)被用于FOXDI mRNA的表达分析。伦勃朗数据库(Rembrandt database of the Nation Cancer Institute)访问网址:http://rembrandt.nci.nih.gov/,伦勃朗数据库(探针206307)被用于FOXDI mRNA的表达分析以及患者生存数据的分析^[7-8]。

1.6 统计学处理

统计分析使用SPSS 18.0软件包完成,统计绘图使用GraphPad Prism 6软件包完成。两组间比较采用t检验,FOXDI表达与胶质瘤患者临床病理因素关系的分析采用卡方检验,Kaplan-Meier法分析患者FOXDI表达水平与其生存率的相关性,以P<0.05或P<0.01表示差异有统计学意义。

2 结果

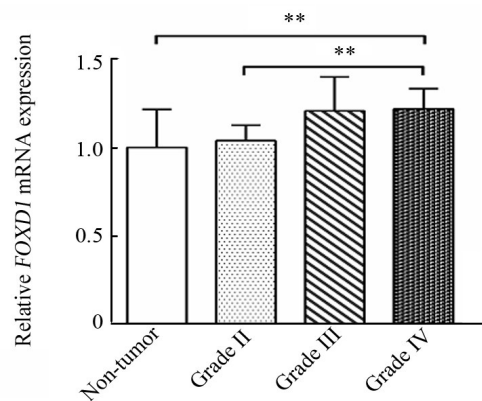
2.1 FOXDI mRNA在高级别胶质瘤组织中高表达

实时荧光定量PCR检测结果(图1)显示,相对正

常脑组织($n=7$), WHO II (7例)、III(13例)和IV级(20例)胶质瘤 *FOXD1* 相对表达量分别为(1.038 ± 0.088), (1.207 ± 0.192)和(1.218 ± 0.114)。IV级胶质瘤组织中 *FOXD1* 相对表达量较正常脑组织及II级胶质瘤显著升高(均 $P < 0.01$), 而 *FOXD1* 相对表达量在WHO IV级与WHO III级胶质瘤组织中无显著差异($P=0.830$)。

2.2 *FOXD1* 蛋白在高级别胶质瘤组织中高表达

免疫组化检测结果(图2、表1)发现, 在20例WHO IV级胶质瘤标本中12例出现高表达, 13例WHO III级胶质瘤标本中7例出现高表达, 7例WHO II级胶质瘤标本中1例高表达, 7例正常脑组织标本中只有1例出现。*FOXD1* 在高级别胶质瘤中的表达高于低级别胶质瘤以及正常脑组织。



** $P < 0.01$ vs Non-tumor or Grade II group

图1 *FOXD1* mRNA 在胶质瘤中的表达显著升高

Fig.1 The relative expression of *FOXD1* mRNA in glioma tissues were significantly increased

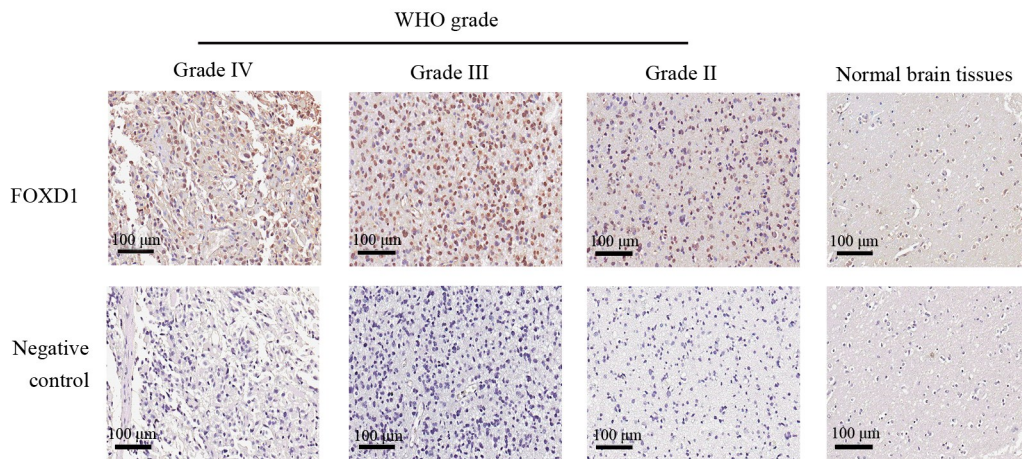


图2 免疫组化检测胶质瘤及正常脑组织中 *FOXD1* 的表达

Fig.2 The expression of *FOXD1* in glioma and non-tumor brain tissues detected by IHC

表1 *FOXD1* 在不同级别胶质瘤及正常脑组织中的表达情况 (德国免疫组化评分)(n)

Tab.1 The expression of *FOXD1* in glioma tissues of different grade and non-tumor brain tissues (German immunohistochemical score)(n)

Group	N	Expression level		
		Low	Intermediate	High
Non-tumor	7	6	0	1
Grade II	7	5	1	1
Grade III	13	2	4	7
Grade IV	20	2	6	12

2.3 *FOXD1* 表达与胶质瘤患者临床病理因素的关系

根据免疫组化 *FOXD1* 的表达情况, 将40例胶质瘤患者分为 *FOXD1* 低表达组、中度表达组和高表达组, 并按照患者的年龄、性别、肿瘤在颅内生长位置、肿瘤体积大小、有无坏死及病理级别高低级别, 进行

分析。使用卡方检验结果显示, 在胶质瘤组织中 *FOXD1* 的表达与患者 WHO 级别($\chi^2=11.73, P < 0.01$) 相关, 而 *FOXD1* 的表达水平在不同患者年龄、性别、肿瘤生长位置、肿瘤体积大小、有无坏死组中的差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2)。

2.4 *FOXD1* 高表达与胶质瘤患者预后差相关

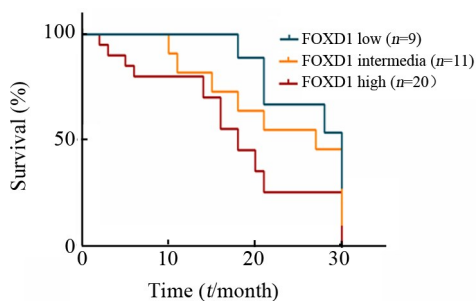
对本研究所选取的40例患者进行随访, 随访时间从2014年9月至2017年2月, 以随访时间达到30个月或者患者死亡或复发为终止, 其中失访2例, 失访率5%。

根据免疫组化结果通过Kaplan-Meier法分析40例患者 *FOXD1* 表达水平高低与其生存率的相关性, 使用Log-rank (Mantel-Cox) test方法, 检验 *FOXD1* 高表达组与 *FOXD1* 低表达组比较差异有统计学意义($P=0.015$), 表明 *FOXD1* 低表达组患者的预后要较高表达组预后好, 生存期长(图3)。

表2 胶质瘤 FOXD1 表达水平与患者的临床病理特征的关系(n)

Tab.2 The correlation between clinical pathological features of patients and FOXD1 expression level(n)

Feature	N	Expression level			χ^2	P	
		Low	Intermediate	High			
Age(t/a)	<46	18	3	6	9	0.900	0.638
	≥46	22	6	5	11		
Gender	Male	22	5	6	11	0.002	0.999
	Female	18	4	5	9		
Tumor location	Supratentorial	30	7	8	15	0.067	0.967
	Infratentorial	10	2	3	5		
Necrosis	Without	14	3	4	7	0.020	0.990
	With	26	6	7	13		
Size(d/cm)	<4	17	2	5	10	2.014	0.365
	≥4	23	7	6	10		
Grade	Low-grade(II)	7	5	1	1	11.73	0.003
	High-grade(III-IV)	33	4	10	19		



P=0.154 (FOXD1 high vs FOXD1 intermediate)
 P=0.015 (FOXD1 high vs FOXD1 low)
 P=0.318 (FOXD1 low vs FOXD1 intermediate)

图3 胶质瘤患者 FOXD1 表达高低的 Kaplan-Meier 生存曲线
 Fig.3 Kaplan-Meier survival curve according to the expression level of FOXD1 in gliomas

2.5 数据库检索资料验证 FOXD1 mRNA 在胶质瘤组织的表达及其与患者预后的关系

使用多个基因表达数据库 (Gene Expression Omnibus dataset, GEO dataset) 验证 FOXD1 在胶质瘤中的表达。图4A 显示 Sun dataset (非肿瘤脑组织 23 例, II级胶质瘤 45 例, III级胶质瘤 31 例, 成胶质细胞瘤 81 例) 单因素方差验证 $P < 0.01$; 图4B 显示 Bredel dataset (非肿瘤脑组织 4 例, 成胶质细胞瘤 29 例), t 检验 $P < 0.01$ 。以上数据库验证可知, FOXD1 mRNA 在胶质瘤中的表达要高于正常脑组织。

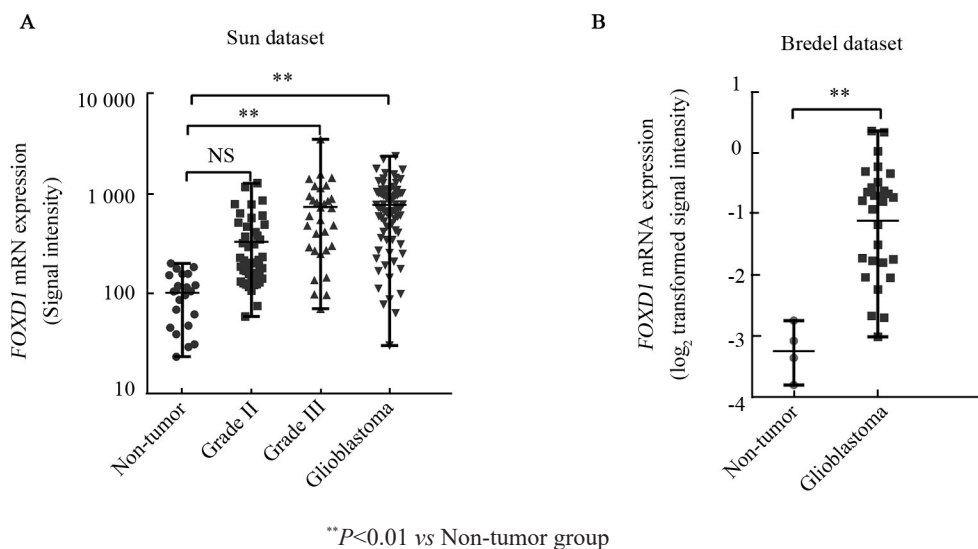


图4 GEO 数据库检索资料验证 FOXD1 mRNA 在胶质瘤中的表达

Fig.4 The expression of FOXD1 mRNA in gliomas confirmed by GEO database

图5A 显示, 伦勃朗数据库资料验证表明, 在星形细胞瘤 148 例、少突胶质细胞瘤 67 例、成胶质细胞瘤 228 例及瘤旁混合组织 11 例中 FOXD1 mRNA 表达要

高于正常组织 28 例 (t 检验, 均 $P < 0.01$)。分析还表明, FOXD1 mRNA 表达与患者术后生存率呈负相关, 这与本研究的结果相符。

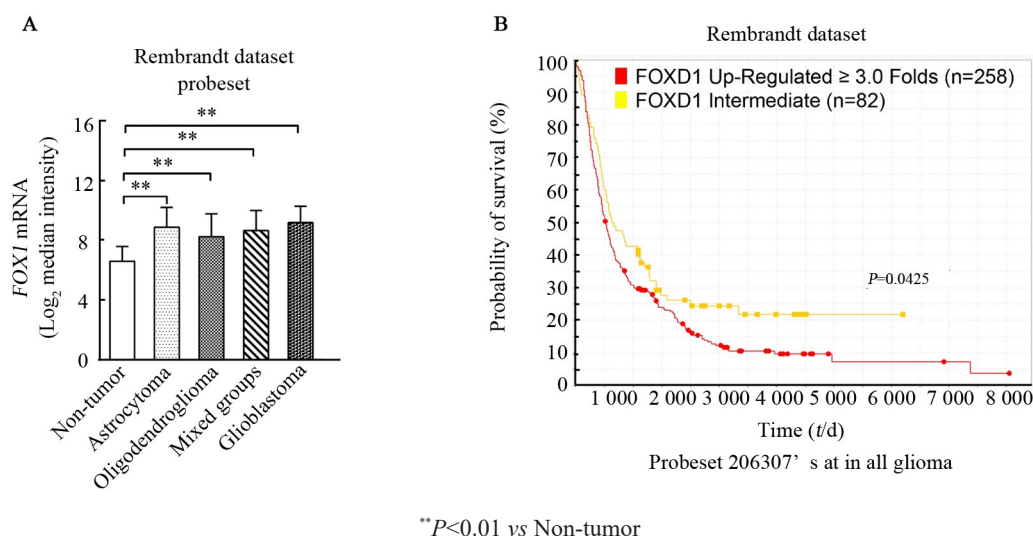


图5 Rembrandt数据库资料验证在不同类型胶质瘤组织中 *FOXD1* mRNA 的表达及其与预后的关系

Fig.5 The expression of *FOXD1* mRNA in different types of glioma tissues and its relationship with the prognosis of the patients were confirmed by the Rembrandt database

3 讨论

神经胶质瘤是神经系统最常见的原发性恶性肿瘤,其不但发病率高,并且病死率也高^[9]。根据WHO病理分级,胶质瘤被分为四级,目前认为胶质瘤级别的高低与其预后有很大关系。胶质瘤肿瘤标志物的明确及研究对胶质瘤的早期诊断、分型、疗效评价和监测肿瘤的复发具有重要的临床意义和价值,也是现在神经系列肿瘤研究的一个重要方向^[10]。

*FOX*基因家族成员在肿瘤的形成中具有重要的调控作用,通过转录因子控制其他基因表达,参与肿瘤细胞生长、分化、凋亡、增殖、迁移、侵袭和血管形成。*FOXMI*、*FOXO*、*FOXP3*、*FOXA1*、*FOXC2*、*FOXD3*、*FOXG1*和*FOXJ2*等都被报道和胶质瘤的发生发展有关^[11-18]。在神经胶质瘤中,*FOXMI*的表达明显高于正常的脑组织,并且与胶质瘤的等级有着直接的关联;*FOXMI*表达下降,胶质瘤细胞的生长以及分化等明显受到抑制,*FOXMI*表达升高,胶质瘤细胞增殖明显活跃^[11]。*FOXO*亚族是FOX家族中参与细胞凋亡和周期中最重要的亚群,可作为抑癌基因抑制胶质瘤细胞增殖从而促进其凋亡^[12]。*FOXP3*的表达减少表明胶质瘤的级别的增加,患者的生存期也相应缩短^[13]。*FOXA1*与乳腺癌关系非常密切,并在多种肿瘤组织中被发现其过表达,高级别胶质瘤患者的*FOXA1*亦呈过表达^[14]。*FOXC2*不但能够促进成胶质细胞瘤细胞增殖与侵袭,而且其过表达与胶质瘤患者预后不良有关^[15]。*FOXD3*在高级别胶质瘤患者表达减少提示预后不良^[16]。*FOXG1*的高表达在低分化胶质瘤中可以促进胶质瘤细胞的增殖^[17]。*FOXJ2*的过表达能促进钙黏蛋白E的表达,抑制胶质瘤细胞侵袭能力,当*FOXJ2*下调后,胶质瘤细胞的侵袭、迁移能力能够得到增强^[18]。*FOXD1*是转录因子叉头框

家族的一员,*FOXD1*反常与前列腺癌、乳腺癌以及肾透明细胞肉瘤的发生密切相关,*FOXD1*在人体胚胎中广泛表达,被认为调节器官的发生^[19],特别对间充质细胞在器官形成期发挥着重要作用^[20],其可能具有重新编程的作用,在鼠中可以诱导胚胎成纤维细胞重新编程,并诱导成为多能干细胞^[21]。由上推测,*FOXD1*在人类肿瘤的发生发展中可能扮演着较为复杂的角色。

*FOXD1*在胶质瘤中的作用国内尚缺乏相关研究及报道。在本研究选取了40例胶质瘤组织标本以及7例正常脑部组织标本,发现*FOXD1*在胶质瘤中的表达高于正常脑组织,并且胶质瘤级别越高,其表达越高。对*FOXD1*表达与胶质瘤患者临床病理因素相关性进行分析,结果表明*FOXD1*的表达只与胶质瘤级别高低相关。对患者进行生存分析,结果显示*FOXD1*高表达的胶质瘤患者存活时间明显短于*FOXD1*低表达的患者。从多个数据库获得的数据也证实胶质瘤组织*FOXD1*的表达量显著高于正常的组织,*FOXD1*高表达提示患者预后不良。

综上所述,*FOXD1*在胶质瘤中高表达,表达程度与胶质瘤的级别相关,并与胶质瘤患者的预后密切相关,*FOXD1*可能在胶质瘤的致病过程中有着重要作用。然而对于*FOXD1*在胶质瘤发生发展过程中涉及到的具体分子机制目前尚不清楚,有待日后进一步深入研究探讨。

[参考文献]

- [1] OSTROM Q T, GITTLEMAN H, FULOP J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012[J]. Neuro Oncol, 2015,17(Suppl 4):v1-v62. DOI: 10.1093/neuonc/nov189.
- [2] WEN P Y, KESARI S. Malignant gliomas in adults[J]. N Engl J Med, 2008,359(5):492-507. DOI: 10.1056/NEJMra0708126.

- [3] NAKANO I. Transcription factors as master regulator for cancer stemness: remove milk from fox?[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014,14(8):873-875. DOI: 10.1586/14737140.2014.940324.
- [4] ZHAO Y F, ZHAO J Y, YUE H, et al. FOXD1 promotes breast cancer proliferation and chemotherapeutic drug resistance by targeting p27[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(1): 232-237. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.064.
- [5] REMMELE W, SCHICKETANZ K H. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptor content in human breast cancer. Computer-assisted image analysis (QIC score) vs. subjective grading (IRS)[J]. *Pathol Res Pract*, 1993, 189(8): 862-866. DOI: 10.1016/S0344-0338(11)81095-2.
- [6] HUTTERER M, KNYAZEV P, ABATE A, et al. Axl and growth arrest-specific gene 6 are frequently overexpressed in human gliomas and predict poor prognosis in patients with glioblastoma multiforme [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(1): 130-138. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0862.
- [7] MAO P, JOSHI K, LI J, et al. Mesenchymal glioma stem cells are maintained by activated glycolytic metabolism involving aldehyde dehydrogenase 1A3[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(21): 8644-8649. DOI: 10.1073/pnas.1221478110.
- [8] RAVASI T, SUZUKI H, CANNISTRACI C V, et al. An atlas of combinatorial transcriptional regulation in mouse and man[J]. *Cell*, 2010, 140(5): 744-752. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.044.
- [9] SCHUCHT P, BECK J, SEIDEL K, et al. Extending resection and preserving function: modern concepts of glioma surgery[J / OL]. *Swiss Med Wkly*, 2015, 145: w14082[2017-12-23]. <https://smw.ch/article/doi/smw.2015.14082>. DOI: 10.4414/smw.2015.14082.
- [10] 刘征, 徐国政. 胶质瘤相关循环生物标志物的研究进展[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2017, 22(3): 201-203. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2017.03.029.
- [11] SUN H C, LI M, LU J L, et al. Overexpression of Forkhead box M1 protein associates with aggressive tumor features and poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(6): 1533-1539. DOI: 10.3892/or.2011.1230.
- [12] VAN DER VOS K E, COFFER P J. The extending network of FOXO transcriptional target genes[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(4): 579-592. DOI: 10.1089/ars.2010.3419.
- [13] FRATTINI V, PISATI F, SPERANZA M C, et al. FOXP3, a novel glioblastoma oncosuppressor, affects proliferation and migration[J]. *Oncotarget*, 2012, 3(10): 1146-1157. DOI:10.18632/oncotarget.644.
- [14] KATO H, IGARASHI M, FUKUDA H, et al. Cancer genetics and genomics of human FOX family genes[J]. *Cancer Lett*, 2013, 328(2):198-206. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.09.017.
- [15] LI W, FU X, LIU R, et al. FOXC2 often overexpressed in glioblastoma enhances proliferation and invasion in glioblastoma cells[J]. *Oncol Res*, 2013, 21(2): 111-120. DOI: 10.3727/096504013X13814233062171.
- [16] DU W, PANG C, WANG D, et al. Decreased FOXD3 expression is associated with poor prognosis in patients with high-grade gliomas [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e127976[2017-12-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444112/>. DOI:10.1371/journal.pone.0127976.
- [17] VERGINELLI F, PERIN A, DALI R, et al. Transcription factors FOXG1 and Groucho/TLE promote glioblastoma growth[J / OL]. *Nat Commun*, 2013,4:2956[2017-12-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/24356439/>. DOI: 10.1038/ncomms3956.
- [18] QIU X, JI B, YANG L, et al. The role of FoxJ2 in the migration of human glioma cells[J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(5): 389-397. DOI: 10.1016/j.prp.2015.01.005.
- [19] GAO Y F, ZHU T, MAO X Y, et al. Silencing of forkhead box D1 inhibits proliferation and migration in glioma cells[J]. *Oncol Rep*, 2017,37(2):1196-1202. DOI: 10.3892/or.2017.5344.
- [20] FETTING J L, GUAY J A, KAROLAK M J, et al. FOXD1 promotes nephron progenitor differentiation by repressing decorin in the embryonic kidney[J]. *Development*, 2014, 141(1): 17-27. DOI: 10.1242/dev.089078.
- [21] KOGA M, MATSUDA M, KAWAMURA T, et al. Foxd1 is a mediator and indicator of the cell reprogramming process[J / OL]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3197[2017-12-23]. <https://www.nature.com/articles/ncomms4197>. DOI: 10.1038/ncomms4197.

[收稿日期] 2018-01-17

[修回日期] 2018-02-09

[本文编辑] 黄静怡