

FOXQ1在甲状腺乳头状癌中的表达及意义

伍慧慧^{1,2} 沈沁彦^{2,3} 李益波^{1,2} 陈冠桦^{2,3} 梁 勇^{1,2*}

(¹河北北方学院研究生部, 张家口 075000; ²台州学院医学院, 台州 318000;

³温州医科大学第一临床学院, 温州 325000)

摘要 采用Real-time PCR、Western blot及免疫组化法检测甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)组织与正常甲状腺组织中叉头框Q1(forkhead box Q1, FOXQ1) mRNA及蛋白质水平, 对比分析其与PTC临床病理特征间的关系, 探讨FOXQ1在PTC发生发展中的作用。研究结果显示, PTC中FOXQ1 mRNA及蛋白质水平均高于正常甲状腺组织, 其水平差异具有统计学意义($P<0.01$); FOXQ1 mRNA及蛋白质水平与PTC患者淋巴结转移及TNM分期密切相关($P<0.05$), 而与性别、年龄、肿瘤大小及是否合并桥本氏甲状腺炎间差异无显著统计学意义($P>0.05$)。FOXQ1在PTC中高表达及其和淋巴结转移、TNM分期的正相关提示该蛋白在PTC中可能具有促癌作用。

关键词 FOXQ1; 甲状腺乳头状癌; 淋巴结转移

The Significance of FOXQ1 Expression in Papillary Thyroid Carcinoma

Wu Huihui^{1,2}, Shen Qinyan^{2,3}, Li Yibo^{1,2}, Chen Guanhua^{2,3}, Liang Yong^{1,2*}

(¹Department of Graduate Division, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; ²School of Medicine, Taizhou University, Taizhou 318000, China; ³The First Affiliated Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China)

Abstract This study revealed the relationship between forkhead box protein Q1 (FOXQ1) expression levels and the clinicopathological feature in papillary thyroid carcinoma (PTC). We investigated the role of FOXQ1 in PTC development using Real-time PCR, Western blot and immunohistochemistry to detect FOXQ1 mRNA and protein levels in PTC and normal thyroid tissue samples. The results showed that the FOXQ1 mRNA and protein levels in PTC group were higher than normal thyroid group ($P<0.01$). The high levels of FOXQ1 mRNA and protein were positively correlated to the status of lymphatic metastasis and the stage of TNM in PTC ($P<0.05$), but no significant relationship with gender, age, tumor size, concurrent Hashimoto's thyroiditis (HT) was identified ($P>0.05$). These results suggested that FOXQ1 might play an oncogenic role in PTC.

Keywords FOXQ1; papillary thyroid carcinoma; lymphatic metastasis

甲状腺癌是内分泌系统中最常见的恶性肿瘤, 近年来发病率呈不断上升的趋势^[1-2]。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺癌最为常见的类型, 约占所有甲状腺癌的80%^[2]。大部分PTC患者因肿瘤分化程度高、生长缓慢而预后良

好, 但其总体复发率可高达35%^[3], 约10%的PTC患者因复发和/或远处转移导致十年生存率低下^[4]。研究PTC发生及发展的分子机制以探究其规律仍具有重要意义。叉头框Q1(forkhead box Q1, FOXQ1)蛋白质属于叉头框(forkhead box, FOX)转录因子家

收稿日期: 2016-06-24 接受日期: 2017-02-07

浙江省自然科学基金(批准号: LY14H160036)和台州学院青年基金(批准号: 2014QN028)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0576-88665191, E-mail: liangytu@aliyun.com

Received: June 24, 2016 Accepted: February 7, 2017

This work was supported by the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (Grant No. LY14H160036) and the Youth Scientific Funds of Taizhou University (Grant No. 2014QN028)

*Corresponding author. Tel: +86-576-88665191, E-mail: liangytu@aliyun.com

网络出版时间: 2017-03-20 16:54:33 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170320.1654.014.html>

族, 现已发现多个FOX因子在肿瘤发生及发展过程中起重要作用^[5]。近期研究提示, *FOXQ1*是FOX基因家族中的又一与肿瘤发生密切相关的重要成员。研究表明, FOXQ1蛋白质在多种不同类型肿瘤的发生发展过程中扮演着重要的角色, 其功能主要涉及到肿瘤恶性增殖、凋亡、耐药、血管形成、淋巴转移及肿瘤细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)等方面, 但其在PTC中的研究在国内外尚未见报道^[6-7]。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床组织样本收集 2014年9月~2015年9月台州学院附属市立医院肿瘤外科手术切除的甲状腺组织标本, 其中PTC组织70例, 良性甲状腺结节旁正常甲状腺组织45例。所有组织标本均经病理诊断证实, 并排除甲状腺外其他组织恶性肿瘤史, 所有患者术前均未接受过抗肿瘤治疗。本实验所用标本, 术前均已告知患者及家属并签署知情同意书。PTC组中男性16例, 女性54例; 年龄23~69岁, 中位年龄为44岁; 伴有淋巴结转移者27例, 合并桥本氏甲状腺炎者54例。收集的标本经生理盐水冲洗后, 分成2份, 一部分置于-80℃冰冻保存, 其余用10%福尔马林固定备用。

1.1.2 主要器材及试剂 Real-time PCR采用ABI公司的StepOne PCR仪; 垂直电泳槽及转印槽为美国Bio-Rad公司的Mini Trans-Blot; ImageQuant LAS 4000mini凝胶成像仪购自美国GE公司。兔抗人FOXQ1多克隆抗体、羊抗兔GAPDH单克隆抗体购自Abcam公司; Trizol RNA提取试剂购自Invitrogen公司; Quant cDNA、SuperRealPreMix Plus(SYBR Green)试剂盒均由天根生物科技有限公司提供; 所有引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成; SDS-PAGE凝胶配制试剂盒购自碧云天生物科技有限公司; ECT发光液购自Millipore公司; 免疫组化检测试剂盒及DAB显色试剂购自北京中杉金桥生物科技有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 Real-time PCR检测PTC组织、正常甲状腺组织中FOXQ1 mRNA水平 各组织提取样本总RNA后, 紫外分光光度计测定RNA的纯度比值和浓度, 琼脂糖凝胶电泳验证其完整性, 按天根Quant cDNA第一链合成试剂盒说明书合成cDNA。Real-time PCR

采用SuperRealPreMix Plus(SYBR Green)试剂盒, 取2 μL合成的cDNA配成20 μL总反应体系, 按如下条件进行反应: 95℃预变性5 min; 95℃ 30 s, 60℃ 30 s, 72℃ 30 s, 40个循环。以GAPDH为内参, 每个样本独立重复实验3次。其中, FOXQ1的上下游引物分别为: 5'-TCG CAA CTT CCA TTG ATT-3'和5'-TCA CAC TCA GTC ATA CCT-3'; GAPDH的上下游引物分别为: 5'-CAT CAG CAA TGC CTC CTG CAC-3'和5'-TGA GTC CTT CCA CGA TAC CAA AGT T-3'。反应结束后由系统自动计算结果, 采用相对定量方法 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算FOXQ1 mRNA在各组织样本中的平均表达率。

1.2.2 Western blot法检测PTC组织、正常甲状腺组织中FOXQ1蛋白质水平 各组织样本液氮研碎后加入组织总蛋白提取液(按T-PER液:PMSF=100:1配制), 冰上充分裂解, 收集蛋白, BCA法测定浓度, 加适量上样缓冲液, 98℃变性10 min。12% SDS-PAGE胶分离蛋白质样品, 湿转法将蛋白质转移到PVDE膜上, 5%脱脂奶粉溶液封闭1 h, 分别加入兔抗人FOXQ1抗体(1:1 000)、GAPDH抗体(1:1 000), 4℃下孵育过夜, 辣根过氧化物酶标记的羊抗兔IgG二抗(1:10 000)室温孵育1 h, ECL化学发光试剂显色5 min, 薄膜包裹后凝胶成像仪自动曝光, 软件处理分析实验结果, 以GAPDH为内参, 得出FOXQ1蛋白质的相对水平。

1.2.3 免疫组化法检测PTC组织、正常甲状腺组织中FOXQ1的蛋白质水平 新鲜甲状腺组织经10%福尔马林固定、脱水、石蜡包埋后连续切片, 厚度为3 μm, 切片脱蜡至水, 采用高压高温抗原修复, 3% H₂O₂灭活内源性过氧化物酶, 山羊血清工作液封闭去除非特异性, 用PBS稀释FOXQ1抗体(1:170), 4℃过夜, 另采用PBS代替一抗做阴性对照, 阳性对照采用已知的阳性切片。按兔超敏免疫组化二步法试剂盒说明书滴加试剂并孵育后滴加DAB显色液, 显微镜下观察显色情况, 显色完全后终止反应, 并用苏木素复染细胞核, 脱水封片后显微镜下观察并拍照。实验结果判断标准依据Carcangiu半定量评分方法, 按细胞着色强度和阳性细胞比例算分。高倍镜(400×)下每例随机选取5个视野, 计数500个细胞/视野, 观察染色强度并计数阳性细胞。着色强度以无色、淡黄色、棕黄色和棕褐色分别记为0、1、2、3分; 阳性细胞数按≤5%、5%~35%、36%~70%和>70%分别记为0、1、2、3分。以上两项评分乘积≤3

分者为阴性表达, 4~9分者为阳性表达。实验结果由两位实验者双盲判定。

1.3 统计学分析

统计学分析均采用SPSS 21.0软件。两组甲状腺组织免疫组化结果的两两比较及PTC组织中FOXQ1蛋白阳性表达情况与临床病理参数间的关系均采用 χ^2 检验。两个样本之间的均数比较采用 t 检验, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准误(mean $\pm$ S.E.M.)表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义, $P<0.01$ 为差异有显著的统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同甲状腺组织中FOXQ1 mRNA和蛋白质水平比较

2.1.1 FOXQ1 mRNA水平 根据目的基因FOXQ1与内参基因GAPDH的熔解曲线及扩增曲线的结果, Melt曲线均显示特异性单峰, 表明无引物二聚体产生, 扩增曲线达到平台期, C_t 值稳定, 实验重复性好。以正常甲状腺组为对照, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算FOXQ1 mRNA在PTC组织中的相对水平为 1.522 ± 0.022 。实验结果表明, 在PTC组中FOXQ1 mRNA水平明显高于正常甲状腺组, 差异有统计学意义($P<0.001$, 图1A)。

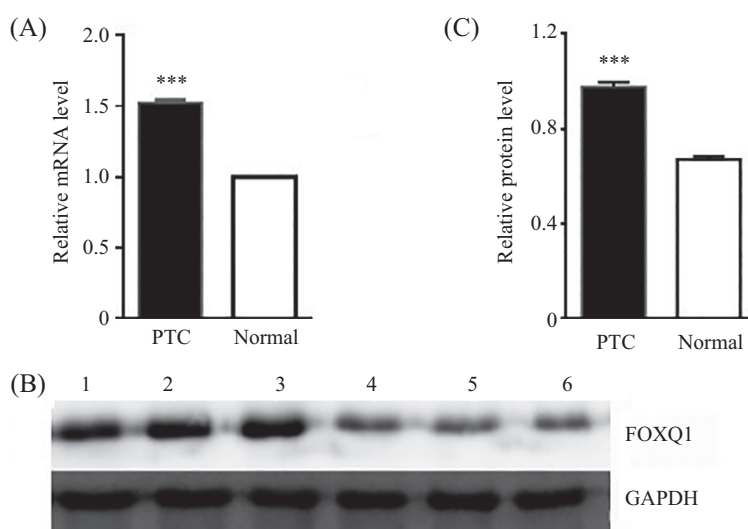
2.1.2 FOXQ1蛋白质水平 Western blot检测出FOXQ1蛋白质在甲状腺乳头状癌及正常甲状腺组织中的相对水平分别是 0.977 ± 0.018 、 0.672 ± 0.013 , 在PTC组织中FOXQ1蛋白质水平明显高于正常甲状腺组织, 差异有统计学意义($P<0.001$, 图1B和图1C)。

2.1.3 免疫组织化学结果 免疫组化检测显示, 在甲状腺乳头状癌及正常甲状腺组织中, FOXQ1蛋白质定位于细胞质和细胞核, 以胞质为主(图2)。在PTC组织和正常甲状腺组织中, FOXQ1蛋白质阳性率分别为81.43%(57/70)和42.22%(19/45), 两者差异有统计学意义($P<0.001$, 表1)。

2.2 PTC中FOXQ1 mRNA及蛋白质水平与临床病理特征的关系

2.2.1 甲状腺乳头状癌FOXQ1 mRNA水平与临床病理特征的关系 甲状腺乳头状癌中, FOXQ1 mRNA水平在伴淋巴结转移及III~IV期病例明显高于淋巴结转移阴性及I~II期病例, 差异有统计学意义($P<0.01$), 而与患者的性别、年龄、肿瘤大小及是否合并桥本氏甲状腺炎无明显相关性($P>0.05$, 表2)。

2.2.2 甲状腺乳头状癌中FOXQ1蛋白质水平与临床病理特征的关系 Western blot结果表明, PTC中FOXQ1蛋白质水平也与淋巴结转移及TNM分期密切相关, 差异有统计学意义($P<0.001$, 表2)。

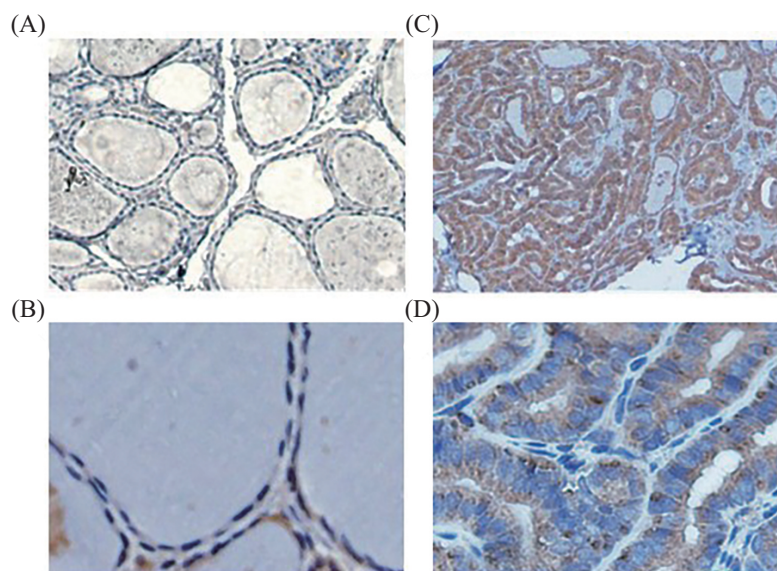


A: Real-time PCR检测组织中FOXQ1 mRNA水平。B: Western blot检测FOXQ1蛋白表达水平, 此为其中一次实验结果图; 1~3: 甲状腺乳头状癌; 4~6: 正常甲状腺组织。C: 蛋白相对表达量统计分析。数值以均值 $\pm$ 标准误表示, *** $P<0.001$, 与正常甲状腺组织相比较。

A: the relative mRNA level of FOXQ1 in tissues detected by Real-time PCR; B: the protein level of FOXQ1 detected by Western blot, this is one of the experimental results; 1-3: papillary thyroid carcinoma tissues; 4-6: normal thyroid tissues. C: statistical analysis of the relative protein level. Data were presented as mean $\pm$ S.E.M., *** $P<0.001$ vs normal thyroid tissue.

图1 两组不同甲状腺组织中FOXQ1 mRNA及蛋白质的水平

Fig.1 The levels of FOXQ1 mRNA and protein in two different thyroid tissues



A、B: 正常甲状腺组织; C、D: 甲状腺乳头状癌组织。A、C: 100×; B、D: 400×。

A,B: normal thyroid tissues group; C,D: papillary thyroid carcinoma group. A,C: 100×; B,D: 400×.

图2 免疫组化检测甲状腺乳头状癌及正常甲状腺组织中FOXQ1蛋白质水平

Fig.2 The levels of FOXQ1 proteins in human papillary thyroid carcinoma and normal thyroid tissues determined by immunohistochemistry

表1 甲状腺乳头状癌及正常甲状腺组织中FOXQ1蛋白质水平的比较

Table 1 Comparison of FOXQ1 protein levels between papillary thyroid carcinoma and normal thyroid tissues

分组 Groups	例数 <i>n</i>	阳性 Positive	阴性 Negative	χ^2	<i>P</i> 值 <i>P</i> value
Papillary thyroid carcinoma	70	57	13	18.786	0.000***
Normal thyroid tissues	45	19	26		

****P*<0.001.

表2 甲状腺乳头状癌FOXQ1 mRNA和蛋白质水平与临床病理特征的关系

Table 2 The relationship between the levels of FOXQ1 mRNA and protein with the clinicopathological features in papillary thyroid carcinoma

变量 Variables	例数 <i>n</i>	FOXQ1 mRNA FOXQ1 mRNA	<i>t</i>	<i>P</i> 值 <i>P</i> value	FOXQ1蛋白 FOXQ1 protein	<i>t</i>	<i>P</i> 值 <i>P</i> value
Gender							
Male	16	1.523±0.056	0.010	0.992	0.914±0.052	1.882	0.064
Female	54	0.995±0.018			0.995±0.018		
Age							
<45	36	1.519±0.030	0.151	0.880	0.998±0.024	1.168	0.247
≥45	34	1.526±0.332			0.955±0.028		
Tumor diameter							
≤2 cm	51	1.505±0.025	1.291	0.201	0.970±0.022	0.579	0.564
>2 cm	19	1.569±0.045			0.994±0.034		
Lymphatic metastasis							
Y	27	1.606±0.026	3.194	0.002**	1.055±0.026	3.663	0.000***
N	43	1.470±0.030			0.928±0.022		
TNM stage							
I+II	56	1.492±0.024	2.913	0.005**	0.941±0.019	4.365	0.000***
III+IV	14	1.645±0.039			1.120±0.034		
Concurrent HT							
Y	54	1.519±0.023	0.277	0.783	0.987±0.020	0.981	0.330
N	16	1.534±0.058			0.944±0.043		

P*<0.01, *P*<0.001.

表3 甲状腺乳头状癌中FOXQ1蛋白质阳性率与临床病理特征的关系

Table 3 The relationship between the positive rate of FOXQ1 protein and the clinicopathological features in papillary thyroid carcinoma

变量 Variables	例数 <i>n</i>	阳性 Positive	阴性 Negative	χ^2	<i>P</i> 值 <i>P</i> value
Gender					
Male	16	15	1	1.160	0.281
Female	54	42	12		
Age					
<45	36	30	6	0.178	0.673
≥45	34	27	7		
Tumor diameter					
≤2 cm	51	40	11	0.505	0.477
>2 cm	19	17	2		
Lymphatic metastasis					
Y	27	26	1	4.924	0.026*
N	43	31	12		
TNM stage					
I+II	56	44	12	0.714	0.398
III+IV	14	13	1		
Concurrent HT					
Y	55	44	11	0.046	0.831
N	15	13	2		

**P*<0.05.

2.2.3 FOXQ1蛋白质阳性率与PTC临床病理特征的关系 甲状腺乳头状癌组织中, FOXQ1蛋白质阳性率与淋巴结转移情况相关(*P*<0.05, 表3), 而与患者的性别、年龄、肿瘤大小、TNM分期及是否合并桥本氏甲状腺炎无明显相关性(*P*>0.05, 表3)。

3 讨论

PTC是甲状腺癌的主要病理类型, 近二十年来其发病率增加了一倍, 是发病率增长最快的肿瘤^[8]。高淋巴结转移率及复发率是影响PTC患者生存质量和时间的重要因素^[9]。桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎, 是甲状腺最常见炎症性疾病, 属自身免疫性疾病, PTC患者中伴有HT者占20%~25%, 两者间是否存在相关性或因果关系是目前争议和关注的焦点^[10]。有关PTC发病的分子机制的研究近年来取得较大的进展, 如鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1(V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)、*Ras*突变、Ret/PTC重排等基因改变和PTC发生及发展关系密切, 本实验室也对细胞增殖分化相关的细胞信号转导通路如Notch、磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)/Akt/PTEN(phosphatase and tensin homologue deleted on

chromosome ten)信号通路、介导蛋白质相互作用的锚蛋白(gankyrin)及自身微环境变化等诸多因素进行了研究, 并证明与PTC相关^[11-13]。而PTC与FOX家族这一与肿瘤侵袭、转移密切相关的因素尚无明确研究结论, 本研究旨以探讨PTC与FOXQ1的相关性并分析其可能的分子机制。

*FOXQ1*基因属于FOX基因家族, 编码一系列FOX家族的转录因子。该家族成员众多, 分属FOXA~S 19个亚家族。目前, 人类基因组中发现的FOX蛋白已有43种^[14-15]。FOX家族蛋白质功能涉及多种生物学过程, 其突变和表达异常与肿瘤发生、发展和转移有关, 其中多个FOX家族成员可作为末端效应器参与胞内多个信号转导通路影响肿瘤的生成与进展, 在癌症的干预治疗中作为肿瘤靶向治疗的靶点^[5,15]。2001年, Bieller等^[16]首次分离并鉴定出人体FOXQ1蛋白质, 由定位于人体6号常染色体短臂25.3区(6p25.3)基因编码。有研究证明, 该蛋白质在人类多种组织中广泛表达, 参与调控毛囊、胃肠道的分化。其等位突变可以导致自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞功能缺失, CD4⁺T细胞增殖能力降低, 影响免疫反应; 且FOXQ1又能通过增加NF-κB(nuclear factor-kappa B)活性和白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)的分泌, 促进T细胞活化参

与免疫调节机制^[6-7]。近年来研究发现, FOXQ1在不同类型肿瘤组织中存在表达异常, 且与肿瘤的发生、发展及转移密切相关。

本实验采用Real-time PCR、Western blot及免疫组化法比较PTC及正常甲状腺组织中FOXQ1 mRNA与蛋白质水平的差异。结果显示, PTC中FOXQ1 mRNA与蛋白质水平均高于正常组织, 差异均具有统计学显著差异, 与FOXQ1在肝癌、结直肠癌、乳腺癌等肿瘤中研究报道一致^[6,21-23]。大量研究表明, FOXQ1在不同的肿瘤中的表达情况不尽相同, 有的甚至相反, 如其在肝癌、结直肠癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌中高表达, 而在黑色素瘤及宫颈癌低表达^[6-7,19-23]。研究认为, 不同肿瘤中FOXQ1的不同表达可能基于以下机制: FOXQ1因子既能促进细胞周期蛋白D1(cyclin D1)、细胞周期蛋白E(cyclinE)、血管内皮生长因子-A(vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)和细胞周期依赖性激酶4(cyclin dependent kinase 4, CDK4)的表达, 同时下调CDK抑制蛋白(CDK inhibitors, CDKIS), 正向调控细胞增殖; 又能结合*P21*基因启动子区域, 直接上调*P21*表达, 抑制细胞增殖^[17-18]。本研究结果提示, 在PTC中, FOXQ1可能通过前者发挥其生物学作用。此外, Kaneda等^[18]在结直肠癌的研究中发现, 构建FOXQ1过表达的癌细胞株可抵抗化疗药物诱导的细胞凋亡, 且通过上调VEGF-A促进肿瘤微血管形成。此外, FOXQ1可通过参与经典的Wnt信号通路的激活在肿瘤的进展中起重要作用^[19], 也进一步说明了FOXQ1可能通过多种途径参与了肿瘤的发生与发展。

本研究结果表明, PTC组织中FOXQ1 mRNA与蛋白质水平与PTC淋巴结转移密切相关($P<0.05$), 且Real-time PCR及Western blot结果表明其表达与TNM分期有关, 免疫组化结果可能因样本量少未见明显统计学意义, 而FOXQ1表达与性别、年龄、肿瘤大小及是否合并桥本氏甲状腺炎等PTC临床病理特征无相关性, 提示FOXQ1可能参与了PTC细胞的侵袭转移过程在肿瘤进展中起重要作用, 而与肿瘤生长及癌周淋巴细胞浸润性炎症无明显相关。EMT是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程, 多项研究发现, FOXQ1在多个肿瘤中可通过诱导EMT促进肿瘤的侵袭转移, 但是其分子机制却存在着肿瘤特异性^[20]。Zhang等^[21]

在乳腺癌研究中发现, FOXQ1是通过直接结合到E-钙黏蛋白(*E-cadheren*)基因的启动子区抑制其表达从而直接促进EMT, 由于FOXQ1受转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)调控, 形成了TGF- β /FOXQ1/*E-cadherin*/EMT信号通路; 而在其他肿瘤中, FOXQ1并非直接调控*E-cadheren*表达, 而是通过调控EMT进程的重要因子间接诱导EMT发生, 如在肝癌中结合E盒结合锌指蛋白2(zinc finger E-box binding homeobox 2, ZEB2)启动子上调其表达^[22], 在结直肠癌中FOXQ1通过调控Twist1(Twist family basic helix-loop-helix transcription factor 1)间接诱导EMT发生^[23], 在神经胶质瘤中则是通过结合轴突蛋白(neurexin 3, *NRXN3*)启动子来间接诱导EMT发生^[24]。

综上所述, PTC中FOXQ1高表达可能与其调控肿瘤发生及发展过程中关键因子的转录过程有关。FOXQ1在PTC生物学行为中作用的具体机制及其与调控细胞周期关键因子、EMT及Wnt信号通路激活的关系有待进一步研究。

参考文献 (References)

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1): 7-30.
- 2 Vigneri R, Malandrino P, Vigneri P. The changing epidemiology of thyroid cancer: Why is incidence increasing? *Curr Opin Oncol* 2015; 27(1): 1-7.
- 3 Li R, Liu J, Li Q, Chen G, Yu X. miR-29a suppresses growth and metastasis in papillary thyroid carcinoma by targeting AKT3. *Tumor Biol* 2016; 37(3): 3987-96.
- 4 Dong S, Jin M, Li Y, Ren P, Liu J. miR-137 acts as a tumor suppressor in papillary thyroid carcinoma by targeting CXCL12. *Oncol Rep* 2016; 35(4): 2151-8.
- 5 Saba R, Alsayed A, Zacny JP, Dudek AZ. The role of forkhead box protein M1 in breast cancer progression and resistance to therapy. *Int J Breast Cancer* 2016; 2016: 9768183.
- 6 Zhang H, Meng F, Liu G, Zhang B, Zhu J, Wu F, *et al*. Forkhead transcription factor foxq1 promotes epithelial-mesenchymal transition and breast cancer metastasis. *Cancer Res* 2011; 71(4): 1292-301.
- 7 Li Y, Zhang Y, Yao Z, Li S, Yin Z, Xu M. Forkhead box Q1: A key player in the pathogenesis of tumors. *Int J Oncol* 2016; 49(1): 51-8.
- 8 Lang BH, Wong CK, Yu HW, Lee KE. Postoperative nomogram for predicting disease-specific death and recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2016; 38(1): 1256-63.
- 9 Grant CS. Recurrence of papillary thyroid cancer after optimized surgery. *Gland Surg* 2015; 4(1): 52-62.
- 10 Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: A meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(3): 343-9.
- 11 杨晶金, 姚 军, 沈峰清, 陈佳玉, 杨林军, 张 强, 等. Notch-1信

- 号通路甲状腺乳头状癌的关系. 中国细胞生物学学报(Yang Jingjin, Yao Jun, Shen Fengqing, Chen Jiayu, Yang Linjun, Zhang Qiang, *et al.* The relationship of Notch-1 signaling pathway with human papillary carcinoma of thyroid. Chinese Journal of Cell Biology) 2012; 34(2): 120-6.
- 12 Xu J, Cai J, Jin X, Yang J, Shen Q, Ding X, Yong L. PIG3 plays an oncogenic role in papillary thyroid cancer by activating the PI3K/AKT/PTEN pathway. *Oncol Rep* 2015; 34(3): 1424-30.
- 13 徐锦叶, 沈沁彦, 邢 萍, 赖永锋, 金晓燕, 梁 勇. Gankyrin在甲状腺乳头状癌的表达及临床意义. 中国细胞生物学学报(Xu Jinye, Shen Qinyan, Xing Ping, Lai Yongfeng, Jin Xiaoyan, Liang Yong. The clinical significance of gankyrin expression in papillary thyroid carcinoma. Chinese Journal of Cell Biology) 2014; 36(12): 1661-7.
- 14 Hannenhalli S, Kaestner KH. The evolution of Fox genes and their role in development and disease. *Nat Rev Genet* 2009; 10(4): 233-40.
- 15 Katoh M, Igarashi M, Fukuda H, Nakagama H, Katoh M. Cancer genetics and genomics of human FOX family genes. *Cancer Lett* 2013; 328(2): 198-206.
- 16 Bieller A, Pasche B, Frank S, Gläser B, Kunz J, Witt K, *et al.* Isolation and characterization of the human forkhead gene FOXQ1. *DNA Cell Biol* 2001; 20(9): 555-61.
- 17 Gao M, Wu RC, Herlinger AL. The role of forkhead box Q1 transcription factor in ovarian epithelial carcinomas. *Int J Mol Sci* 2012; 13(11): 13881-93.
- 18 Kaneda H, Arao T, Tanaka K, Tamura D, Aomatsu K, Kudo K, *et al.* FOXQ1 is overexpressed in colorectal cancer and enhances tumorigenicity and tumor growth. *Cancer Res* 2010; 70(5): 2053-63.
- 19 Christensen J, Bentz S, Sengstag T, Shastri VP, Anderle P. FOXQ1 a novel target of the Wnt pathway and a new marker for activation of Wnt signaling in solid tumors. *PLoS One* 2013; 8(3): e6005.
- 20 Qiao Y, Jiang X, Lee ST, Karuturi RK, Hooi SC, Yu Q. FOXQ1 regulates epithelial-mesenchymal transition in human cancers. *Cancer Res* 2011; 71(8): 3076-86.
- 21 Zhang H, Meng F, Liu G, Zhang B, Zhu J, Wu F, *et al.* Forkhead transcription factor FOXQ1 promotes epithelial-mesenchymal transition and breast cancer metastasis. *Cancer Res* 2011; 71(4): 1292-301.
- 22 Xia L, Huang W, Tian D, Zhang L, Qi X, Chen Z, *et al.* Forkhead box Q1 promotes hepatocellular carcinoma metastasis by transactivating ZEB2 and VersicanV1 expression. *Hepatology* 2014; 59(3): 958-73.
- 23 Abba M, Patil N, Rasheed K, Nelson LD, Mudduluru G, Leupold JH, *et al.* Unraveling the role of FOXQ1 in colorectal cancer metastasis. *Mol Cancer Res* 2013; 11(9): 1017-28.
- 24 Sun HT, Cheng SX, Tu Y, Li XH, Zhang S. FoxQ1 promotes glioma cells proliferation and migration by regulating NRXN3 expression. *PLoS One* 2013; 8(1): e55693.