

• 论 著 •

肺癌组织 miR-651、FOXN2 表达水平及与患者肺叶切除术后预后关系*

严铃铃¹, 李 莉², 张小霞¹, 马庆霞¹, 冯晓云^{1△}

1. 南通市肿瘤医院检验科, 江苏南通 226361; 2. 南通市预防控制中心, 江苏南通 226007

摘 要:**目的** 探讨肺癌组织中微小 RNA(miR)-651 和转录因子叉头框蛋白 N2(FOXN2)的表达水平及与患者肺叶切除术后预后关系。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月于南通市肿瘤医院接受肺叶切除术的肺癌患者 98 例作为研究对象,收集患者的肺癌组织标本及对应的癌旁组织标本,通过实时荧光定量 PCR(qPCR)检测 miR-651 和 FOXN2 的表达水平,并分析其与肺叶切除术后患者预后的关系。**结果** 随访 2 年,98 例患者中,复发转移 19 例(19.39%),中位复发转移时间为 20 个月(95%CI:18.626~21.374)。qPCR 检测结果显示,肺癌组织中 miR-651 和 FOXN2 的表达水平均低于癌旁组织($P<0.05$)。miR-651 和 FOXN2 的表达水平与肿瘤最大径、TNM 分期、淋巴结转移等临床病理特征显著相关($P<0.05$)。单因素 Cox 分析显示,预后不良组肿瘤最大径 ≥ 3 cm、TNM 分期Ⅱ期、淋巴结转移、miR-651 低表达及 FOXN2 低表达占比高于预后良好组($P<0.05$)。多因素 Cox 分析显示,肿瘤最大径 ≥ 3 cm($HR=3.185, 95\%CI:1.105\sim 9.182$)、TNM 分期Ⅱ期($HR=5.167, 95\%CI:1.939\sim 13.771$)、淋巴结转移($HR=2.860, 95\%CI:1.115\sim 7.338$)、miR-651 低表达($HR=5.345, 95\%CI:1.845\sim 15.483$)及 FOXN2 低表达($HR=5.404, 95\%CI:1.744\sim 16.745$)是肺癌患者肺叶切除术后预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 肺癌患者组织中的 miR-651 和 FOXN2 表达水平降低,二者与肿瘤最大径、TNM 分期、淋巴结转移及患者肺叶切除术后预后有关。

关键词:肺癌; 微小 RNA-651; 转录因子叉头框蛋白 N2; 肺叶切除术; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.19.009 **中图法分类号:**R734.2

文章编号:1673-4130(2025)19-2358-06 **文献标志码:**A

Expression levels of miR-651, FOXN2 in lung cancer tissues and its relationship with patients' prognosis after lobectomy*

YAN Lingling¹, LI Li², ZHANG Xiaoxia¹, MA Qingxia¹, FENG Xiaoyun^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Nantong Cancer Hospital, Nantong, Jiangsu 226361, China ;
2. Nantong Center for Disease Control and Prevention, Nantong, Jiangsu 226007, China

Abstract: Objective To investigate the expression levels of micro RNA-651 (miR-651) and the transcription factor Forkhead Box N2 (FOXN2) in lung cancer tissues and to analyse their relationship with patients' prognosis after lobectomy. **Methods** A total of 98 patients with lung cancer who underwent lobectomy from January 2020 to December 2021 in Nantong Cancer Hospital were selected as research objects, the lung cancer tissue specimens and corresponding paracancerous tissue specimens of patients were collected, the expression levels of miR-651 and FOXN2 were detected by real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR), and their relationship with the prognosis of patients after lobectomy was analyzed. **Results** At 2-year follow-up, 19 (19.39%) of 98 patients had recurrent metastasis, and the median time to recurrent metastasis was 20 months (95%CI:18.626—21.374). qPCR assay showed that the expression levels of miR-651 and FOXN2 in lung cancer tissues were significantly lower than those in paracancerous tissues ($P<0.05$). miR-651 and FOXN2 expression levels were significantly correlated with clinicopathological features such as tumour size, TNM stage and lymph node metastasis ($P<0.05$). The results of univariate Cox regression analysis showed that the percentages of maximum tumor diameter ≥ 3 cm, TNM stage Ⅱ, lymph node metastasis, miR-651 low expression and FOXN2 low expression were higher in the poor prognosis group than those in the good prognosis group ($P<0.05$). Multifactorial Cox regression analysis showed that maximum tumor diameter ≥ 3 cm ($HR=3.185, 95\%CI:1.105-9.182$), TNM stage Ⅱ ($HR=5.167, 95\%CI:1.939-13.771$), lymph node metastasis ($HR=2.860, 95\%CI:1.115-7.338$), low miR-651 expression ($HR=5.345, 95\%CI:1.845-$

* 基金项目:江苏省科技项目(BE2019690)。
作者简介:严铃铃,女,主管技师,主要从事免疫学检验方向的研究。 △ 通信作者, E-mail: fxy7@qq.com。

15.483) and low FOXN2 expression ($HR=5.404, 95\%CI:1.744-16.745$) were independent risk factors for the prognosis of lung cancer patients after lobectomy ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of miR-651 and FOXN2 were reduced in the tissues of lung cancer patients, and both were associated with tumour size, TNM stage, lymph node metastasis, and patients' prognosis after lobectomy.

Key words: lung cancer; micro RNA-651; transcription factor Forkhead Box N2; lobectomy; prognosis

肺癌是常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率居全球第一和第二位。随着医疗技术的不断进步,肺叶切除术已成为肺癌治疗的主要手段之一,但术后复发和转移仍是影响患者预后的重要因素^[1-2]。因此,寻找有效的预后生物标志物对于指导临床治疗和改善患者预后具有重要意义。近年来,随着对癌症表观遗传学的深入研究,从基因层面探索癌症的发生、发展及预后的相关生物学标志物已成为临床研究的热点。微小 RNA(miRNA)是一类内源性非编码 RNA,通过特异性地与靶基因 mRNA 结合,导致 mRNA 的降解或翻译抑制,从而实现对基因表达的精确调控^[3-4]。近年来,越来越多的研究表明,miRNA 在肺癌的发生、发展和预后中发挥着重要作用^[5-6]。其中,miR-651 作为一种癌症相关 miRNA,其表达水平在多种癌症中均存在异常^[7-8]。转录因子叉头框蛋白 N2(FOXN2)是叉头框(FOX)家族的一员,与抑癌基因 FOXN3 是类似物,具有调控细胞增殖、分化和凋亡等多种生物功能。已有研究表明,FOXN2 在多种癌症中表达下调,并与患者的预后密切相关^[9-11]。然而,关于 miR-651 和 FOXN2 在肺癌中的表达及其与预后的关系尚缺乏深入研究。因此,本研究旨在探讨肺癌组织中 miR-651 和 FOXN2 的表达情况及其与肺叶切除术后患者预后的关系,以期对肺癌的诊断及预后提供新的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在南通市肿瘤医院接受肺叶切除术的肺癌患者 98 例作为研究对象。纳入标准:(1)年龄 18~70 岁;(2)经病理学确诊为原发性肺癌;(3)首次接受肺叶切除术治疗;(4)TNM 分期^[12] I~II 期;(5)病理资料和随访资料完整。排除标准:(1)术前接受放化疗或其他新辅助治疗者;(2)存在严重器官功能障碍者;(3)合并其他恶性肿瘤者;(4)无法获得完整的组织标本者;(5)无法耐受手术或术后出现严重并发症者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者在术前均签署知情同意书。

1.2 组织标本采集与处理 在手术过程中,收集患者的肺癌组织标本及对应的癌旁组织(距离肿瘤边缘至少 5 cm 的正常肺组织)。所有标本均在离体后 30 min 内处理,并立即置于液氮中保存,以防止 RNA 降解,随后转移至-80℃冰箱中保存备用。

1.3 RNA 提取与实时荧光定量 PCR(qPCR)检测 使用 TRIzol 试剂(美国 Invitrogen 公司)提取组织标

本中的总 RNA,按照试剂盒说明书进行 RNA 提取和纯化。使用逆转录试剂盒(日本 Takara 公司)将 RNA 逆转录为 cDNA。使用 SYBR Green 荧光染料(美国 Applied Biosystems 公司)进行 qPCR,在 ABI 7500 荧光定量 PCR 仪上检测 miR-651 和 FOXN2 的表达水平。以 U6 作为 miR-651 的内参基因,以 GAPDH 作为 FOXN2 的内参基因。反应体系和条件按试剂盒说明书进行。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-651 和 FOXN2 的相对表达量。

1.4 临床病理资料收集与随访 收集患者的相关临床资料,包括年龄、性别、吸烟史、病理类型、TNM 分期、淋巴结转移情况。对所有患者进行术后随访,随访时间为术后 2 年。通过门诊复查等方式收集患者的预后情况,以出现复发转移或随访截止为终点,按是否发生复发转移分为预后不良组和预后良好组。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间行 χ^2 检验;计量资料表示为 $\bar{x}\pm s$,组间比较行配对 t 检验。Kaplan-Meier 曲线分析肺癌患者术后复发转移情况,比较采用 Log-rank 检验,并使用 Cox 回归分析影响肺癌患者术后预后的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术后预后情况 随访 2 年,98 例患者中,复发转移 19 例(19.39%),中位复发转移时间为 20 个月(95%CI:18.626~21.374),剩余 79 例均未发生复发转移,见图 1。

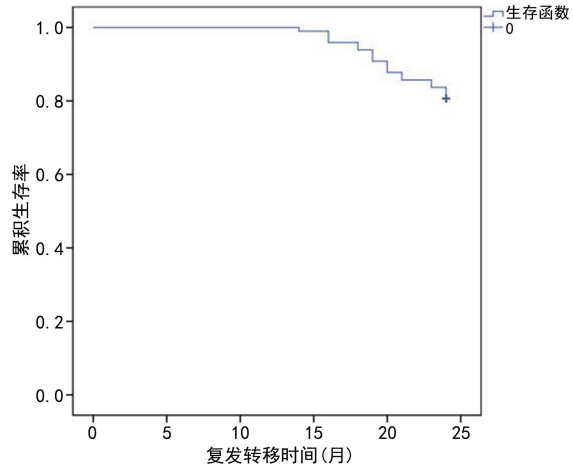


图 1 肺癌患者术后复发转移 Kaplan-Meier 曲线

2.2 miR-651 和 FOXN2 在肺癌组织中的表达水平 qPCR 检测结果显示,肺癌组织中 miR-651 和

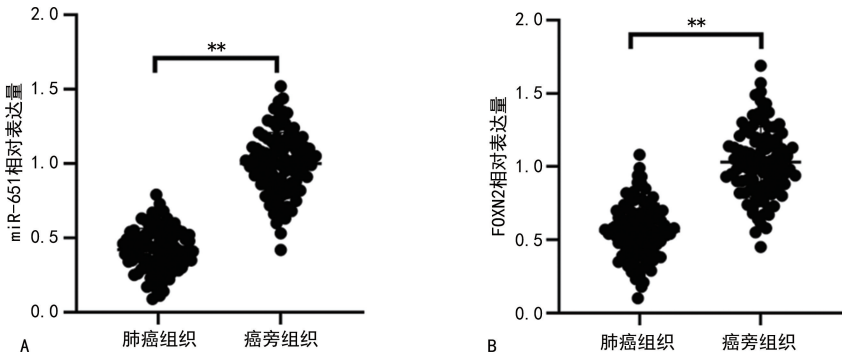
FOXN2 的表达水平均低于癌旁组织($P<0.05$),见表 1。通过散点图发现 miR-651 和 FOXN2 在肺癌组织中相对表达量低于癌旁组织($P<0.05$),见图 2。

2.3 miR-651 和 FOXN2 表达与患者临床病理特征的关系 将患者根据 miR-651 和 FOXN2 的表达水平中位数分为高表达组和低表达组,分析其与临床病理特征的关系。结果显示,miR-651 和 FOXN2 低表达与肿瘤最大径、TNM 分期、淋巴结转移等临床病理特征显著相关($P<0.05$),其他临床病理特征如年龄、

性别、吸烟史等与 miR-651 和 FOXN2 的表达水平无显著相关性($P>0.05$),见表 2。

表 1 miR-651 和 FOXN2 在肺癌组织及癌旁组织中的表达水平($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	miR-651 相对表达量	FOXN2 相对表达量
肺癌组织	98	0.42±0.15	0.56±0.19
癌旁组织	98	1.00±0.21	1.03±0.24
<i>t</i>		22.249	15.200
<i>P</i>		<0.001	<0.001



注:A 为 miR-651 在肺癌组织及癌旁组织中的相对表达量;B 为 FOXN2 在肺癌组织及癌旁组织中的相对表达量;与癌旁组织比较,* $P<0.01$ 。

图 2 miR-651 和 FOXN2 在肺癌组织及癌旁组织中的表达水平

表 2 miR-651 和 FOXN2 表达水平与临床病理特征的关系[$n(\%)$]

临床病理特征	miR-651 低表达 (<i>n</i> =49)	miR-651 高表达 (<i>n</i> =49)	χ^2/t	<i>P</i>	FOXN2 低表达 (<i>n</i> =48)	FOXN2 高表达 (<i>n</i> =50)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			0.163	0.686			0.363	0.547
≥ 60	26(53.06)	24(48.98)			23(47.92)	27(54.00)		
< 60	23(46.94)	25(51.02)			25(52.08)	23(46.00)		
性别			0.167	0.675			0.070	0.791
男	32(65.31)	30(61.22)			31(64.58)	31(62.00)		
女	17(34.69)	19(38.78)			17(35.42)	19(38.00)		
吸烟史			0.769	0.381			0.552	0.458
无	36(73.47)	32(65.31)			35(72.92)	33(66.00)		
有	13(26.53)	17(34.69)			13(27.08)	17(34.00)		
病理类型			0.810	0.667			2.732	0.255
腺癌	32(65.31)	28(57.14)			33(68.75)	27(54.00)		
鳞癌	13(26.53)	15(30.61)			12(25.00)	16(32.00)		
其他	4(8.16)	6(12.24)			3(6.25)	7(14.00)		
肿瘤最大径(cm)			5.880	0.015			4.248	0.039
< 3	18(36.73)	30(61.22)			16(33.33)	27(54.00)		
≥ 3	31(63.27)	19(38.78)			32(66.67)	23(46.00)		
TNM 分期			6.918	0.009			5.412	0.020
Ⅰ期	28(57.14)	40(81.63)			28(58.33)	40(80.00)		
Ⅱ期	21(42.86)	9(18.37)			20(41.67)	10(20.00)		
淋巴结转移			7.200	0.007			5.590	0.018
有	20(40.82)	8(16.33)			19(39.58)	9(18.00)		
无	29(59.18)	41(83.67)			29(60.42)	41(82.00)		

2.4 Cox 回归分析影响肺癌患者预后的危险因素
以患者的复发转移情况为因变量,以年龄、性别、吸烟史、病理类型、肿瘤最大径、TNM 分期、淋巴结转移、miR-651 和 FOXN2 的表达水平等为自变量进行 Cox 回归分析。单因素 Cox 结果显示,预后不良组肿瘤最大径 ≥ 3 cm、TNM 分期Ⅱ期、淋巴结转移、miR-651

低表达及 FOXN2 低表达占比高于预后良好组($P<0.05$),见表 3。多因素 Cox 结果显示,肿瘤最大径 ≥ 3 cm、TNM 分期Ⅱ期、淋巴结转移、miR-651 低表达及 FOXN2 低表达是肺癌患者肺叶切除术后预后的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 3 单因素 Cox 回归分析影响肺癌患者预后的危险因素[n(%)]

临床病理特征	预后良好组(n=79)	预后不良组(n=19)	HR	P	95%CI
年龄(岁)			1.332	0.537	0.536~3.312
≥ 60	39(49.37)	11(57.89)			
< 60	40(50.63)	8(42.11)			
性别			1.296	0.600	0.492~3.409
男	49(62.03)	13(68.42)			
女	30(37.97)	6(31.58)			
吸烟史			1.735	0.236	0.698~4.314
无	57(72.15)	11(57.89)			
有	22(27.85)	8(42.11)			
病理类型			1.355	0.334	0.731~2.510
腺癌	50(63.29)	10(52.63)			
鳞癌	22(27.85)	6(31.58)			
其他	7(8.86)	3(15.79)			
肿瘤最大径(cm)			3.429	0.018	1.235~9.525
< 3	47(59.49)	5(26.32)			
≥ 3	32(40.51)	14(73.68)			
TNM 分期			3.490	0.007	1.403~8.686
Ⅰ期	60(75.95)	8(42.11)			
Ⅱ期	19(24.05)	11(57.89)			
淋巴结转移			3.039	0.016	1.234~7.484
有	18(22.78)	10(52.63)			
无	61(77.22)	9(47.37)			
miR-651 水平			3.257	0.024	1.172~9.045
低表达	34(43.04)	15(78.95)			
高表达	45(56.96)	4(21.05)			
FOXN2 水平			4.366	0.009	1.448~13.165
低表达	33(41.77)	15(78.95)			
高表达	46(58.23)	4(21.05)			

表 4 多因素 Cox 回归分析影响肺癌患者预后的危险因素

影响因素	HR	P	95%CI
miR-651 低表达	5.345	0.002	1.845~15.483
FOXN2 低表达	5.404	0.003	1.744~16.745
肿瘤最大径 ≥ 3 cm	3.185	0.032	1.105~9.182
TNM 分期Ⅱ期	5.167	0.001	1.939~13.771
淋巴结转移	2.860	0.029	1.115~7.338

3 讨 论

肺癌在全球范围内的恶性肿瘤中发病率和病死率均居前列,其复杂的发病机制及多变的临床进程一直是医学研究的热点。近年来,越来越多的研究关注于癌症的分子机制,非编码 RNA(如 microRNA, lncRNA)及转录因子在肿瘤发生发展中的作用逐渐受到关注^[13-14]。本研究旨在探讨肺癌组织中 miR-651 与 FOXN2 的表达情况及其与肺叶切除术后患者

预后的关系,以期肺癌的诊断及预后提供新的理论依据。

本研究结果显示,98 例肺癌患者术后复发转移率为 19.39%。陈斌等^[15]对 116 例 I~II 期非小细胞肺癌患者术后随访 2 年发现,复发转移率为 18.34%,与本研究报道相近。miRNA 是一组调节基因表达的内源性非编码 RNA,它们通过与靶 mRNA 的 3'非翻译区(3'UTR)末端互补结合来降解或抑制 mRNA 的翻译,切断靶基因的表达,从而抑制癌细胞的增殖、侵袭、转移等行为^[16]。而 miR-651 作为一种抑癌 miRNA,在多种肿瘤中均表现出低表达趋势。例如,miR-651 在结直肠癌中表达下调,并通过靶向调控 Bcl-2 和 Bax 等基因促进癌细胞的凋亡抵抗和增殖能力^[17]。有研究发现,在口腔鳞状细胞癌(OSCC)中,miR-561-5p 显著下调,且 miR-651-5p 是口腔人乳头瘤病毒(HPV)感染患者发生 OSCC 的危险因素,可以区分 HPV-OSCC 患者和 HPV 感染的非 OSCC 患者^[18]。WANG 等^[19]的研究还发现,miR-651-3p 在卵巢癌中也表现为降低,并通过抑制锌指蛋白 703(ZNF703)和丝裂原活化蛋白激酶(MEK)/细胞外信号调节激酶(ERK)通路抑制卵巢癌的恶性生物学行为。miR-651 在肺癌中也占据重要地位,通过调节钙调蛋白 2(CALM2)表达影响肺癌细胞的转移、侵袭等行为^[20]。本研究中,肺癌组织中 miR-651 显著低于癌旁组织,同时,miR-651 的表达与患者的肿瘤最大径、TNM 分期和淋巴结转移等显著相关。这些结果表明,miR-651 在肺癌中可能扮演抑癌基因的角色,其表达水平降低可能与肺癌的发生、发展密切相关。可能是由于 miR-651 通过特异性的结合并负调控钙调素 2(CALM2)的表达,抑制了肺癌细胞恶性行为,并促进了细胞凋亡。因此,肺癌组织中的 miR-651 表达水平下降,致使其抑制 CALM2 的能力减弱,促进肺癌的发生。

FOXN 是 FOX 家族的一个亚类,具有调控细胞周期、凋亡和分化等生物学功能。在肿瘤中,FOXN2 常因基因突变或表观遗传修饰而失活,导致肿瘤细胞的增殖和转移能力增强。LI 等^[21]发现 FOXN2 通过与分区缺陷 6 同源物 α (PARD6A)的相互作用,调节胃癌细胞中的转化生长因子- β (TGF β)受体信号通路,并且 FOXN2 在胃癌的血清、组织和细胞中过表达,与远处转移和 TNM 分期相关。EMT 是上皮细胞转化为具有间质细胞特性的过程,与肿瘤的侵袭和转移能力密切相关^[22]。MEYER-SCHALLER 等^[23]发现 FOXF2 还能通过上调 E-cadherin 的表达水平并抑制 Vimentin 和 Snail 等 EMT 相关基因的表达,来调控癌细胞的 EMT 过程。MA 等^[24]的研究还发现,

FOXN2 与 β -Trecp 存在相互作用, β -Trecp 介导和 RSK2 介导 FOXN2 降解促进肺癌细胞的肿瘤发生和放射耐药性。本研究中,肺癌组织中 FOXN2 的表达水平也显著低于癌旁组织,这提示 FOXN2 在肺癌中可能发挥抑癌作用。宋睿睿^[25]的研究发现,FOXN2 的高表达显著抑制了肺癌 A549 细胞的增殖能力,降低了细胞的迁移和侵袭能力,并将细胞周期阻滞在 G0/G1 期,从而抑制了细胞的复制和分裂。因此,FOXN2 的低表达可能导致癌细胞的恶性生物学行为增强,进而影响患者的预后。

本研究进一步分析了 miR-651 和 FOXN2 表达水平与肺癌患者临床特征的关系。结果发现,miR-651 和 FOXN2 低表达与患者的肿瘤最大径、TNM 分期和淋巴结转移等显著相关。这些病理特征均是评估肺癌恶性程度和预后的重要因素。肿瘤最大径较大、TNM 分期晚、有淋巴结转移的患者,其术后复发和转移的风险越高,预后也越差。因此,miR-651 和 FOXN2 低表达可能在一定程度上反映了肺癌患者的恶性程度和预后情况。多因素 Cox 回归分析显示,miR-651 和 FOXN2 的低表达是患者预后的危险因素。这表明,在排除其他临床病理特征的影响后,miR-651 和 FOXN2 的表达水平仍然能够显著影响患者的预后。因此,miR-651 和 FOXN2 的低表达可能共同作用于肺癌的发生和发展过程,可作为预测肺癌患者肺叶切除术后预后的潜在生物标志物。

综上所述,肺癌患者组织中的 miR-651 和 FOXN2 表达水平降低,二者与肿瘤最大径、TNM 分期、淋巴结转移及患者肺叶切除术后预后有关。miR-651 和 FOXN2 可作为预测肺癌患者预后的潜在生物标志物,为肺癌的诊断和预后评估提供新的理论依据。然而,本研究样本量相对较小,且仅探讨了 miR-651 和 FOXN2 在肺癌组织中的表达情况及其与患者预后的关系,但并未深入探讨其具体的分子机制。未来研究可进一步扩大样本量,并结合分子生物学技术深入研究 miR-651 和 FOXN2 在肺癌发生、发展和预后中的具体作用机制,为肺癌的诊疗提供更加精准的生物标志物和靶点。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 王代平,王世平,何学东,等.单孔与多孔亚肺叶切除术治疗早期非小细胞肺癌的疗效探讨[J].腹腔镜外科杂志, 2024, 29(3): 179-183.
- [3] 赵轶峰,李明霞,张超,等. POU2F1 调控 miR-433-3p 抑

- 制胃癌细胞增殖、迁移的实验研究[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(2): 51-56.
- [4] 郝云鹤, 邹瑞, 赵晓彪, 李铎. miR-30e-5p 通过靶向 PIK3CD 介导 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对肝癌细胞侵袭和迁移的影响[J]. 中国现代普通外科进展, 2024, 27(1): 19-24.
- [5] 何远强, 万玉峰, 徐传芹, 等. 非小细胞肺癌患者血清 miR-130b、miR-937-5p 表达及其诊断价值分析[J]. 转化医学杂志, 2023, 12(5): 262-266.
- [6] 黄远东, 何郎, 赵晓平, 等. 延龄草总皂苷通过下调 miR-1470 表达抑制肺癌 A549 细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(5): 301-304.
- [7] ZOU L, SUN P, ZHANG L. miR-651-3p Enhances the sensitivity of hepatocellular carcinoma to cisplatin via targeting ATG3-Mediated cell autophagy[J]. J Oncol, 2021, 2021: 5391977.
- [8] WANG J, KONG J, NIE Z, et al. Circular RNA Hsa_circ_0066755 as an oncogene via sponging miR-651 and as a promising diagnostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(11): 1499-1507.
- [9] WANG H, LIANG C, LIN J, et al. Hsa_circ_0001741 suppresses ovarian cancer cell proliferations through adsorption of miR-188-5p and promotion of FOXN2 expression[J]. Mol Biotechnol, 2024, 66(6): 1477-1483.
- [10] JEONG S, KIM S A, AHN S G. HOXC6-Mediated miR-188-5p expression induces cell migration through the inhibition of the tumor suppressor FOXN2[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 9.
- [11] SONG Y, LIAN S, FAN H, et al. Bmi1 facilitates the progression of cholangiocarcinoma by inhibiting Foxn2 expression dependent on a histone H2A ubiquitination manner[J]. Cancer Lett, 2024, 592: 216921.
- [12] DETTERBECK F C, WOODARD G A, BADER A S, et al. The proposed ninth edition TNM classification of lung cancer[J]. Chest, 2024, 166(4): 882-895.
- [13] HASHEMI M, MOOSAVI M S, ABED H M, et al. Long non-coding RNA (lncRNA) H19 in human cancer: From proliferation and metastasis to therapy [J]. Pharmacol Res, 2022, 184: 106418.
- [14] TAHERIAZAM A, BAYANZADEH S D, HEYDARI FA-RAHANI M, et al. Non-coding RNA-based therapeutics in cancer therapy: an emphasis on Wnt/ β -catenin control [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 951: 175781.
- [15] 陈斌, 仲崇浩, 方昭, 等. 血清 miR-25-3p、CXCL12 水平与非小细胞肺癌患者胸腔镜肺叶切除术后预后的关系分析[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(9): 1643-1648.
- [16] DIENER C, KELLER A, MEESE E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic[J]. Trends Genet, 2022, 38(6): 613-626.
- [17] MOU Y, DING X. lncRNA ST8SIA6-AS1 facilitates hepatocellular carcinoma progression by governing miR-651-5p/TM4SF4 axis [J]. Anticancer Drugs, 2022, 33(8): 741-751.
- [18] WANG M, HAN Z, WANG X, et al. lncRNA TMEM161B-AS1 screened the onset of oral squamous cell carcinoma in HPV-infected patients, predicted poor prognosis, and regulated cell progression via modulating the miR-651-5p/BDNF axis[J]. Odontology, 2024, 112(3): 1010-1022.
- [19] WANG S, WANG C, LIU O, et al. miRNA-651-3p regulates EMT in ovarian cancer cells by targeting ZNF703 and via the MEK/ERK pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 619: 76-83.
- [20] LANG Y, KONG X, LIU B, et al. microRNA-651-5p affects the proliferation, migration, and invasion of lung cancer cells by regulating Calmodulin 2 expression[J]. Clin Respir J, 2023, 17(8): 754-763.
- [21] LI L, SUN X, ZHANG M, et al. FOXN2, identified as a novel biomarker in serum, modulates the transforming growth factor-beta signaling pathway through its interaction with partitioning defective 6 homolog alpha, contributing to the pathogenesis of gastric cancer [J]. Growth Factors, 2024, 42(2): 62-73.
- [22] GUNDAMARAJU R, LU W, PAUL M K, et al. Autophagy and EMT in cancer and metastasis: who controls whom? [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2022, 1868(9): 166431.
- [23] MEYER-SCHALLER N, HECK C, TIEDE S, et al. Foxf2 plays a dual role during transforming growth factor beta-induced epithelial to mesenchymal transition by promoting apoptosis yet enabling cell junction dissolution and migration [J]. Breast Cancer Res, 2018, 20(1): 118.
- [24] MA J, LU Y, ZHANG S, et al. β -Tcrp ubiquitin ligase and RSK2 kinase-mediated degradation of FOXN2 promotes tumorigenesis and radioresistance in lung cancer[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(8): 1473-1485.
- [25] 宋睿睿. FOXN2 的过表达对非小细胞肺癌细胞生长的影响[D]. 保定: 河北大学, 2019.

(收稿日期: 2024-12-16 修回日期: 2025-04-11)