

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.09.013

· 临床研究 ·

## FMN2 在胃腺癌组织中的表达及其临床意义

贺奋飞<sup>1</sup>, 余彦平<sup>2</sup>, 李云龙<sup>1</sup>, 赵昕辉<sup>1</sup>, 王珂<sup>1</sup>, 陈文平<sup>3</sup>, 李纪鹏<sup>1</sup>(1. 空军军医大学第一附属医院 消化外科, 陕西西安 710032; 2. 西安医学院研究生处, 陕西 西安 710068; 3. 西安马应龙肛肠医院, 陕西 西安 710005)

**[摘要]** **目的:**检测成蛋白2(formin-2, FMN2)在胃腺癌组织中的表达水平, 探讨 FMN2 的表达与胃癌患者临床特征之间的关系及其对胃腺癌 AGS 细胞增殖的影响。**方法:**收集 2015 年 9 月至 2017 年 9 月空军军医大学第一附属医院消化病医院胃肠外科手术切除的胃腺癌组织及相应的癌旁组织标本 84 例。采用免疫组织化学染色和肿瘤数据库检索检测分析胃腺癌组织中 FMN2 的表达水平, 并探讨 FMN2 蛋白表达与胃腺癌患者临床病理特征之间的相关性; MTT 法检测 FMN2 对胃腺癌 AGS 细胞增殖活性的影响, Western blotting 法检测 FMN2 对胃腺癌 AGS 细胞凋亡蛋白 Caspase-3 表达的影响。**结果:**胃腺癌组织中 FMN2 表达水平明显低于癌旁组织 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.05$ ), 其低表达与胃腺癌患者的 TNM 分期及肿瘤分化程度相关 (均  $P < 0.05$ ); 与 AGS 细胞对照比较, AGS/FMN2 稳转株的增殖率明显降低、凋亡相关蛋白 Caspase-3 表达明显增加 (均  $P < 0.05$ )。**结论:**FMN2 在胃腺癌组织中表达明显下调, 且与患者的肿瘤分化程度和 TNM 分期相关; 过表达 FMN2 的胃腺癌细胞其增殖率明显降低; FMN2 是胃癌预后的独立危险因素, 可为胃腺癌的治疗提供新的思路。

**[关键词]** 胃腺癌; 成蛋白 2; AGS 细胞; 增殖; 凋亡

**[中图分类号]** R392.11; R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)09-0928-06

## Expression of FMN2 in gastric adenocarcinoma tissues and its clinical significance

HE Fenfei<sup>1</sup>, YU Yanping<sup>2</sup>, LI Yunlong<sup>1</sup>, ZHAO Xinhui<sup>1</sup>, WANG Ke<sup>1</sup>, CHEN Wenping<sup>3</sup>, LI Jipeng<sup>1</sup>(1. Gastroenterology surgery, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China; 2. Graduate office, Xi'an Medical University, Xi'an 710068, Shaanxi, China; 3. Xi'an Ma Ying Long Anorectal Hospital, Xi'an 710005, Shaanxi, China)

**[Abstract] Objective:** To investigate the expression of Formin-2 (FMN2) protein in gastric cancer tissues and its correlation to clinicopathological features of gastric cancer patients, as well to explore its effect on the proliferation of gastric adenocarcinoma AGS cells. **Methods:** 84 cases of gastric adenocarcinoma tissues and corresponding para-cancerous tissues were surgically collected from patients treated in the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from September 2015 to September 2017. The expression of FMN2 in gastric adenocarcinoma tissues was detected by immunohistochemical staining and analyzed with RNA-Seq data-sets GEPIA. The relationship between FMN2 protein expression in gastric adenocarcinoma tissues and its clinicopathological features was also explored. MTT assay was used to detect the effect of FMN2 on AGS cell proliferation activity, and Western blotting was used to detect the effect of FMN2 on the expression of apoptosis-related protein caspase-3 in AGS cells. **Results:** The expression level of FMN2 in gastric adenocarcinoma tissues was significantly lower than that in matched adjacent tissues and the expression level of FMN2 was closely related to the TNM stage and differentiation of gastric adenocarcinoma (all  $P < 0.05$ ). Compared to AGS control group, the proliferation activity of AGS/FMN2 was significantly decreased and the expression of apoptosis-related gene Caspase-3 was markedly increased (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The expression of FMN2 was significantly decreased in gastric adenocarcinoma tissues and its low expression is closely related to the degree of tumor differentiation and clinical TNM stage. Moreover, FMN2 over-expression significantly decreased the proliferation of AGS cells. FMN2 may function as independent risk factor for the prognosis of gastric adenocarcinoma, which may provide new ideas for the treatment of gastric adenocarcinoma.

**[Key words]** gastric adenocarcinoma; formin-2 (FMN2); AGS cell; proliferation; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(9): 928-933. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.09.013]

**[基金项目]** 陕西省社会发展与攻关基金资助项目 (No. 2014SF2-10)。Project supported by the Social Development and Tackle Key Problems Fund of Shanxi Province (No. 2014SF2-10)

**[作者简介]** 贺奋飞 (1985-), 男, 硕士生, 主要从事消化道肿瘤的基础与临床研究, E-mail: 1551004789@qq.com

**[通信作者]** 李纪鹏 (LI Jipeng, corresponding author), 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事消化道肿瘤的基础与临床研究, E-mail: jipeng-li1974@aliyun.com

胃癌是临床上常见的恶性肿瘤之一,其发病特点存在明显的地域性,在东亚国家尤为高发。我国胃癌的发病率、病死率均较高,并且预后不佳<sup>[1-2]</sup>,这不仅与其复杂的病因和发病机制有关,还跟其进展速度快、恶性程度高、侵袭性强等病理特征有关。成蛋白2(formin-2, FMN2)是formin蛋白家族中重要的成员之一,结构上和卡布奇诺亚支蛋白类似<sup>[3]</sup>。有研究<sup>[4]</sup>发现,无论小鼠处于哪种生长发育阶段,FMN2几乎仅表达于中枢神经系统中,如大脑皮层、小脑、下丘脑和海马体等。后续研究<sup>[5]</sup>发现,FMN2不仅在中枢神经系统中表达,而且在甲状腺肿瘤、恶性胶质瘤、成视网膜细胞瘤、软骨肉瘤等肿瘤均有表达。在淋巴细胞白血病研究<sup>[6]</sup>中发现,异常高表达的FMN2可能作为重要的致癌基因促进细胞的增殖和恶性转化。在结肠癌的研究<sup>[7]</sup>中发现,FMN2是一种重要的抑癌基因,与结直肠癌的发生发展密切相关,并且可以作为判断预后的重要指标。然而,FMN2在胃癌中的作用及其机制尚不明确,本研究主要通过检测胃腺癌组织中FMN2蛋白的表达水平,探讨其与胃癌患者临床特征之间的关系,并进一步在细胞层面研究FMN2对胃癌细胞生物学行为的影响,进而阐明FMN2在胃腺癌进展过程中的作用,为胃腺癌的诊疗提供新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集2015年9月至2017年9月空军军医大学第一附属医院消化病医院胃肠外科手术切除的胃腺癌组织及相应的癌旁组织(距肿瘤组织切缘>2 cm)标本84例,其中男61例、女23例,中位年龄56岁(26~81岁)。患者按照美国癌症联合委员会(AJCC)第7版的胃癌指南进行TNM分期:I期9例,II期16例,III期45例,IV期14例。所有患者术后病理均证实为胃腺癌,未合并其他部位肿瘤及术前未接受针对肿瘤的放化疗。本研究患者本人或家属均已签署知情同意书,并经过医院伦理委员会的批准。

### 1.2 主要试剂和仪器

FMN2抗体和Caspase-3抗体购自英国Abcam公司,HRP标记的二抗购自西安壮志有限公司,两步法免疫组化试剂盒和DAB显色液购自中杉金桥有限公司,ECL发光试剂盒购自Millipore公司,慢病毒载体及其对照空载体购自上海吉凯基因技术有限公司,TRIzol、cDNA反转录试剂盒、实时荧光定量PCR试剂盒均购自大连宝生物有限公司。ABI 7500实时荧光定量PCR仪为Bio-Rad公司产品。

### 1.3 采用免疫组化法检测和癌症数据库检索分析胃

### 腺癌组织中FMN2的表达水平

石蜡切片首先进行脱蜡处理,加入3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>去除内源性过氧化物酶阻断内源性过氧化物酶,0.01 mol/L 枸橼酸盐缓冲液(pH为6.0)进行抗原修复,滴入10%封闭用的山羊血清封闭非特异性位点,37℃孵育15 min;加入1:100稀释的FMN2一抗工作液,37℃孵育2 h;滴加HRP标记的二抗,37℃孵育60 min;加入DAB显色液显色3~5 min;再将切片进行脱水和透明处理,并封片。病理科医生根据免疫染色Formwitz评分方法,对免疫组织化学结果进行评分,以免疫组化切片中细胞黄色或者棕黄色为阳性细胞染色,根据阳性细胞所占比率和细胞染色强度进行综合评价,计算出评分结果。阳性染色的细胞百分比评分如下:0~10%为0分、11%~25%为1分、26%~50%为2分、51%~75%为3分、76%~100%为4分。染色强度评分如下:没有着色为0分、淡黄色着色为1分、棕黄色着色为2分、棕褐色着色为3分。每张病理切片的最终得分为染色细胞百分比评分与染色强度评分相加之和,将总分值<3分的胃癌患者划为低表达组,总分值≥3分的划为高表达组。采用癌症数据库GEPIA<sup>[8]</sup>检索并明确胃腺癌患者癌组织与癌旁组织中FMN2的表达情况。

### 1.4 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测FMN2基因在不同胃癌细胞系中的表达水平

待正常胃黏膜上皮细胞系GES-1和胃腺癌细胞系AGS、BGC-832、SGC-7901生长汇合度为80%~90%时收集细胞,加入TRIzol 1 ml,震荡混匀,室温静置5 min,使充分裂解;再加入200 μl氯仿,常温放置5 min;4℃、12 000×g离心15 min;根据分层情况小心吸出上层液体,转移至新的无酶EP管中;加入500 μl异丙醇并混匀;12 000×g离心10 min,即可获得RNA沉淀,加入1 ml预冷的75%乙醇重悬;离心后室温干燥5~10 min;加入适量DEPC水,重新溶解RNA;用紫外/可见光分光光度计测量待测样品中RNA的浓度及光密度(D)值;分别根据反转录试剂盒和荧光定量试剂盒说明书操作进行PCR定量反应,根据目的基因FMN2和内参基因GAPDH测得的CT值差异,运用2<sup>-ΔΔCT</sup>法计算FMN2的相对表达量。

### 1.5 FMN2过表达慢病毒载体转染AGS细胞

慢病毒转染前24 h,将AGS细胞以1×10<sup>5</sup>个/孔的密度种植于24孔板中,待细胞生长汇合至50%时,继续隔夜培养;第2天进行慢病毒的转染;转染3 d后,在培养基中加入嘌呤霉素进行克隆筛选,继续培养7 d。

### 1.6 Western blotting法检测FMN2过表达AGS细胞系中凋亡蛋白Caspase-3的表达水平

AGS细胞汇合度为80%~90%时收集细胞,PBS

洗3遍,加入蛋白裂解液并刮下细胞,置于冰上裂解15 min并离心获得上清;用BCA试剂盒进行蛋白浓度定量;根据蛋白浓度将待测样品加入聚丙烯酰胺凝胶中进行电泳分离;用半干转法将目的条带的蛋白转至PVDF膜上;用5%脱脂奶粉室温封闭PVDF膜2 h;加入1:2 000浓度Caspase-3一抗工作液,4℃过夜孵育;再加入1:5 000浓度羊抗兔二抗工作液室温孵育2 h;在避光条件下,用ECL发光试剂盒进行凝胶成像。用Image J软件测定蛋白条带灰度值,以GAPDH作为内参进行目的蛋白相对定量。实验重复3次。

### 1.7 MTT检测FMN2过表达的AGS细胞的增殖率

取对数生长期细胞,调整细胞密度为 $4 \times 10^4$ 个/ml,将单细胞悬液接种于96孔板中,恒温培养箱中培养12 h待细胞完全贴壁,其中调零孔加入200 μl的含0.1% DMSO的完全培养基;细胞分别培养24、48、72和96 h后,每孔加入20 μl MTT反应液,37℃培养4 h,弃去培养孔中的培养液,然后加入160 μl DMSO,室温轻轻震荡10 min使蓝色结晶充分溶解;在酶标仪上490 nm处测出每孔光密度(D)值。增殖率(%)=(实测D值-对照D值)/实测D值 $\times$ 100%。实验重复3次。

### 1.8 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件进行分析,Spearman检验比较胃腺癌组织和癌旁组织中FMN2的表达情况;Mann-Whitney U秩和检验分析FMN2蛋白表达水平与患者临床病理特征之间的关系;Student-t检验分析不同胃腺癌细胞系中FMN2的表达情况以及FMN2高表达AGS细胞不同时间点的增殖水平。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

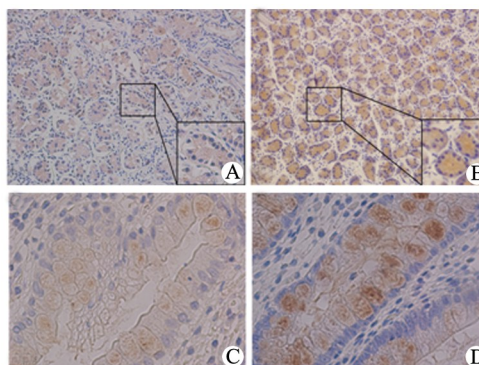
### 2.1 FMN2在胃腺癌组织标本中的表达特征

免疫组织化学染色法检测纳入研究的84例胃腺癌患者标本中FMN2蛋白的表达水平,结果(图1)显示,癌组织和癌旁组织内均有不同程度的棕黄色颗粒染色,FMN2蛋白主要分布于细胞质中,癌组织中FMN2蛋白多呈阴性表达,而癌旁组织中FMN2蛋白多呈阳性表达的。根据免疫组化评分标准,癌组织中FMN2蛋白的阳性表达率为61.9%(52/84),癌旁组织中为92.8%(78/84),胃腺癌组织中FMN2表达水平明显低于癌旁组织( $P < 0.05$ )。

### 2.2 癌症数据库中胃癌组织和癌旁组织中FMN2的表达情况

采用GEPIA数据库检索了FMN2在胃癌组织(408例)和癌旁组织(211例)中的表达情况,分析结

果(图2)与免疫组织化学染色结果一致,FMN2在胃癌数据库中癌组织的表达水平也明显低于癌旁组织的表达水平[( $0.230 \pm 0.040$ ) vs ( $0.420 \pm 0.067$ ),  $P < 0.05$ ]。



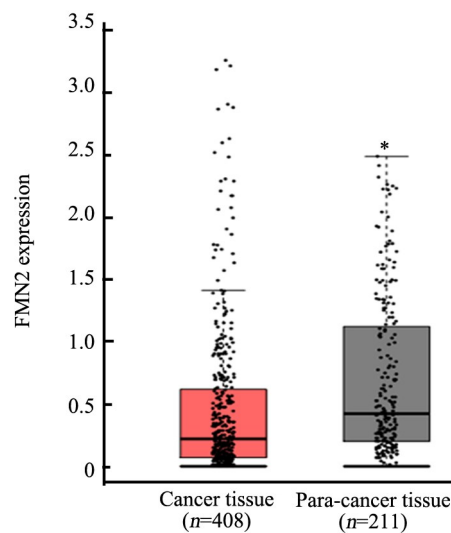
A,C: Expression of FMN2 in gastric adenocarcinoma tissue;

B, D: Expression of FMN2 in para-carcinoma tissue

图1 胃腺癌组织和癌旁组织FMN2

蛋白表达及分布情况(A,C:  $\times 100$ ; B,D:  $\times 400$ )

Fig.1 Expression of FMN2 in gastric adenocarcinoma and para-carcinoma tissues (A,C:  $\times 100$ ; B,D:  $\times 400$ )



\* $P < 0.05$  vs Para-cancerous tissue

图2 癌症数据库中胃腺癌组织和癌旁组织FMN2蛋白表达情况

Fig.2 Expression of FMN2 in gastric adenocarcinoma and para-carcinoma tissues analyzed by GEPIA database

### 2.3 FMN2表达情况与胃腺癌患者临床特征之间的关系

根据免疫组化的评分结果,将84例胃腺癌患者癌组织FMN2表达水平进行排序,按第50百分位数分为FMN2高表达组(42例)和FMN2低表达组(42例),分别比较两组患者临床病理特征的差异,结果(表1)显示,FMN2的表达水平与纳入患者的TNM分

期以及胃腺癌分化程度密切相关,其中FMN2表达水平越低的患者TNM分期就越晚、肿瘤分化程度就越低( $P<0.05$ );而患者的一般特征(如年龄、性别等)、肿

瘤的大小、血管和淋巴结的浸润情况与FMN2的表达水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 癌组织中FMN2表达水平与胃腺癌临床病理特征之间的关系[n(%)]  
**Tab.1 Relationship between the expression of FMN2 and clinicopathological characteristics of Gastric adenocarcinoma patients[n(%)]**

Features	N	FMN2 high expression (n=42)	FMN2 low expression (n=42)	P
Sex				0.223
Male	59	27 (64.3)	32 (76.2)	
Female	25	15 (35.7)	10 (23.8)	
Age(t/a)				0.136
<60	62	34 (81.0)	28 (66.7)	
≥60	22	8 (19.0)	14 (33.3)	
Tumor size(l/cm)				0.072
<5	52	30 (71.4)	22 (52.4)	
≥5	32	12 (28.6)	20 (47.6)	
Differentiation degree				0.009
High/medium	38	25 (59.5)	13 (31.0)	
Low/poor	46	17 (40.5)	29 (69.0)	
Vessel infiltration				0.275
Yes	43	19 (45.2)	24 (57.1)	
No	41	23 (54.8)	18 (42.9)	
Regional lymph node metastasis				0.075
Yes	49	21 (50.0)	28 (66.7)	
No	35	21 (50.0)	14 (33.3)	
TNM stage				0.032
I~II	25	17 (40.5)	8 (19.0)	
III~IV	59	25 (59.5)	34 (81.0)	

2.4 胃腺癌细胞系中AGS、BGC-832、SGC-7901的FMN2 mRNA的表达均明显降低

qRT-PCR法检测结果(图3)显示,胃腺癌细胞系中AGS、BGC-832、SGC-7901的FMN2 mRNA的表达较正常胃上皮GES-1细胞均明显降低[(0.385±0.045)、(0.720±0.039)、(0.840±0.029) vs (0.985±0.039),均 $P<0.05$ , $P<0.01$ ],其中在AGS细胞系中下降程度最大。

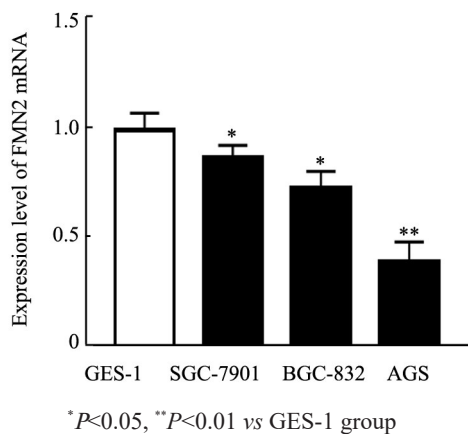


图3 胃腺癌细胞系中AGS、BGC-832、SGC-7901的FMN2 mRNA的表达情况

Fig.3 Expression of FMN2 mRNA in gastric

adenocarcinoma cell lines AGS, BGC-832 and SGC-7901

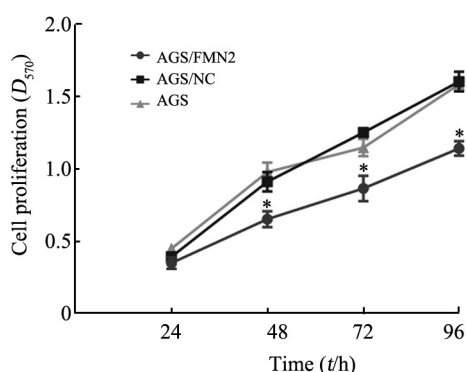
2.5 FMN2过表达明显降低胃腺癌AGS细胞的增殖活性

选取胃腺癌AGS细胞作为研究对象,同时慢病毒转染并筛选出FMN2高表达的稳转株AGS/FMN2,检测FMN2对AGS增殖的影响。MTT检测结果(图4)显示,在24 h,AGS、AGS/NC和AGS/FMN2三组细胞增殖活性无明显差异( $P>0.05$ );在48 h,AGS/FMN2组细胞增殖活性较AGS和AGS/NC组明显降低[(0.653±0.055) vs (0.980±0.066)、(0.913±0.068),均 $P<0.05$ ];在72 h,AGS/FMN2组细胞增殖活性较AGS和AGS/NC组同样明显降低[(0.867±0.087) vs (1.150±0.060)、(1.253±0.035),均 $P<0.05$ ];在96 h点,AGS/FMN2组细胞增殖活性较AGS和AGS/NC组明显降低[(1.143±0.050) vs (1.587±0.045)、(1.607±0.068), $P<0.05$ ]。

2.6 FMN2过表达明显提高AGS细胞凋亡蛋白Caspase-3的表达水平

Western blotting法检测结果(图5)显示,AGS/FMN2组Caspase-3蛋白表达水平较AGS和AGS/NC组明显增加[(2.610±0.277) vs (1.010±0.036)、(1.093±

0.044), 均  $P < 0.05$ ]



\*  $P < 0.05$  vs AGS or AGS/NC group

图4 FMN2对AGS细胞增殖的影响

Fig.4 Effect of FMN2 on the proliferation of AGS cells

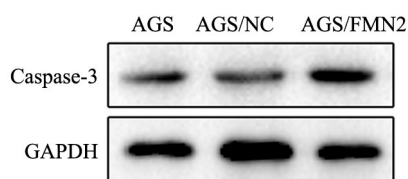


图5 FMN2对AGS细胞中凋亡蛋白Caspase-3表达的影响

Fig.5 Effect of FMN2 on the expression of Caspase-3 in AGS cell lines

### 3 讨论

胃癌是临床上常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均较高<sup>[1]</sup>。我国是胃癌高发国家,2012年新发病例占全球胃癌发病总数的42.59%,死亡病例数占全球胃癌死亡病例总数的44.95%。与欧美地区较低的胃癌发病率及较高的早期诊断率相比,我国当前面临着十分严峻的抗癌形势<sup>[2]</sup>。胃腺癌是胃癌主要的病理类型之一,其发生发展过程中伴随着复杂的病理生理学改变,具体的发病机制尚不清楚。目前研究已知胃腺癌的发生可能与APC、KRAS、TP53、SMAD4、EGFR、BRAF、CDH1、RHOA、CDKN2A及PIK3CA等基因及其信号通路异常密切相关<sup>[9-10]</sup>。

FMN2是Formin同源蛋白家族卡布奇诺亚支之一,这种蛋白表达异常的小鼠不能形成(Form)正常的肢体和肾,因此而得名<sup>[3]</sup>。有研究<sup>[4]</sup>发现,无论小鼠处于哪种生长发育阶段,FMN2几乎仅表达于中枢神经系统中,如大脑皮层、小脑、下丘脑和海马体等处。而后续研究<sup>[5]</sup>发现FMN2不仅在中枢神经系统中表达,而且在甲状旁腺肿瘤、恶性胶质瘤、成视网膜细胞瘤、软骨肉瘤、白血病等肿瘤均有表达。在淋巴

细胞白血病的研究<sup>[6]</sup>中发现,异常高表达的FMN2可能作为重要的致癌基因促进细胞的增殖和恶性转化。LIU等<sup>[11]</sup>用全基因关联分析研究小鼠结肠癌的易感基因,发现FMN2/GREM2可能是结肠癌特异性的易感基因。陈文平等<sup>[7]</sup>检测了335例结直肠癌组织和癌旁组织中FMN2的表达情况,发现结肠癌组织中FMN2表达水平明显低于癌旁组织,分析其临床病理特征发现,FMN2的表达水平与患者的TNM分期、肿瘤的淋巴结转移以及分化程度密切相关,预后分析结果提示FMN2是影响结肠癌患者临床预后的独立危险因素之一。然而FMN2在人类多种疾病的进展,尤其在肿瘤的进展中的作用及其发生机制尚不清楚。本研究主要用免疫组化和Western blotting方法检测了FMN2在胃腺癌癌旁组织和癌组织中的表达情况,结果均发现,胃腺癌组织中FMN2表达水平明显低于癌旁组织,结果与癌症数据库GEPIA中的分析结果一致,因此提示FMN2可能在胃腺癌的进展过程中发挥抑癌基因的作用。进一步结合胃癌患者临床资料分析发现,FMN2的表达水平与胃腺癌患者的TNM分期和肿瘤分化程度密切相关,FMN2的表达水平与患者的年龄、性别、肿瘤大小以及血管和淋巴结浸润情况无明显相关。

既往研究<sup>[9]</sup>发现,FMN2通过调节细胞周期抑制因子从而调节肿瘤细胞的增殖和凋亡。本研究也发现,在培养48、72和96 h不同时间点,AGS/FMN2组细胞增殖活性均较AGS和AGS/NC组明显降低,并且凋亡蛋白检测结果显示,AGS/FMN2组Caspase-3蛋白表达水平较AGS和AGS/NC组明显升高。以上结果提示,在胃腺癌AGS细胞系中,FMN2高表达可抑制细胞的增殖,从而发挥其抑癌基因的作用。

在癌基因活化过程中,ARF在细胞核内聚集,ARF除了通过p53依赖性通路发挥作用,还可以通过p53非依赖性的方式促进细胞的凋亡或者抑制其细胞周期<sup>[12-13]</sup>。YAMADA等<sup>[14]</sup>发现FMN2可作为p14 ARF的下游蛋白,在这一过程中发挥重要的作用。在癌基因活化的情况下,p14 ARF抑癌基因通路的活化可以NF- $\kappa$ B通路抑制RelA亚基的功能,使得其无法与FMN2启动子结合,从而促进其转录和蛋白翻译<sup>[15-16]</sup>;高表达的FMN2可以和p21蛋白结合并减少其降解,从而促进细胞周期停滞和促进细胞凋亡<sup>[17]</sup>。而在胃腺癌的发生发展过程中,FMN2能否通过调节p21抑制细胞增殖并促进其凋亡,以及是否有其他信号通路参与这一过程,尚待进一步研究。

综上所述,FMN2蛋白表达在胃腺癌患者中呈现下降趋势,并且其表达水平与患者的TNM分期和肿瘤分化程度密切相关。进一步发现FMN2的高表达

可抑制胃腺癌细胞增殖,但具体分子机制尚不清楚,需要进一步进行研究。

### [参考文献]

- [1] 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): 359-386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- [2] LEE M M. Using cancer incidence and mortality data to guide cancer control program[J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2(7): 65-73. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.09.
- [3] KLEINEBRECHT J, SELOW J, WINKLER W. The mouse mutant limb-deformity (ld)[J]. *Anat Anz*, 1982, 152(4): 313-324.
- [4] LEADER B, LEDER P. Formin-2, a novel formin homology protein of the cappuccino subfamily, is highly expressed in the developing and adult central nervous system[J]. *Mech Dev*, 2000, 93(1/2): 221-231. DOI:10.1016/s0925-4773(00)00276-8.
- [5] KATOH M. Characterization of FMN2 gene at human chromosome 1q43 [J/OL]. *In J Mol Med*, 2004, 14(3): 469[2018-04-06]. <https://doi.org/10.3892/ijmm.14.3.469>. DOI: /10.3892/ijmm.14. 3.469.
- [6] CHARFI C, VOISIN V, LEVROSLC J R, et al. Gene profiling of Graffi murine leukemia virus-induced lymphoid leukemias: identification of leukemia markers and Fmn2 as a potential oncogene[J]. *Blood*, 2011, 117(6): 1899-1910. DOI: 10.1182 / blood-2010-10-311001.
- [7] 陈文平, 施海, 周毅, 等. 结直肠癌组织中Formin2蛋白的表达及意义 [J]. *中华消化外科杂志*, 2015, 14(4): 335-338. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.
- [8] TANG Z, LI C, KANG B, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(Web Server issue):W98-W102[2018-04-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5570223/>. DOI: 10.1093/nar/gkx247.
- [9] SHIMIZU D, KANDA M, KODERA Y. Review of recent molecular landscape knowledge of gastric cancer. [J]. *Histopathology*, 2018, 33(1):11-26. DOI: 10.14670/HH-11-898.
- [10] WADHWA R, SONG S, LEE J S, et al. Gastric cancer-molecular and clinical dimensions.[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(11): 643-55. DOI: 10.1038/nrclinonc.
- [11] LIU P, LU Y, LIU H, et al. Genome-wide association and fine mapping of genetic loci predisposing to colon carcinogenesis in mice[J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(1): 66-74. DOI: 10.1158 / 1541-7786.MCR-10-0540.
- [12] PEDERSON T. The nucleolus[J]. *Cold Spring Harbor Persp Biol*, 2011, 3(3): 442-465[2018-04-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/a000638>. DOI: 10.1101/cshperspect.a000638.
- [13] ZILFOU J T, LOWE S W. Tumor suppressive functions of p53[J]. *Cold Spring Harbor Persp Biol*, 2009, 1(5): a001883[2018-04-06].. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/a001883>. DOI: 10.1101/cshperspect.a001883.
- [14] YAMADA K, ONO M, MERKINS N D, et al. Identification and functional characterization of FMN2, a regulator of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21[J]. *Molecular Cell*, 2013, 49(5): 922-933. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.12.023.
- [15] ROCHA S, GARRETT M D, CAMPBELL K J, et al. Regulation of NF-κB and p53 through activation of ATR and Chk1 by the ARF tumour suppressor[J]. *Embo J*, 2005, 24(6):1157-1169. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600608.
- [16] 王勇, 郭永连, 陈琳, 等. dsP21-625通过激活p21基因表达抑制前列腺癌细胞的增殖[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(1): 35-39. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2018.01.006.
- [17] YAMADA K, ONO M, BENSADDEK D, et al. FMN2 is a novel regulator of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21[J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(15): 2348-2354. DOI: 10.4161/cc.25511.

[收稿日期] 2018-05-23

[修回日期] 2018-08-23

[本文编辑] 王映红