



· 论 著 ·

# Prospero相关同源异形盒蛋白1在非小细胞肺癌中的表达及意义

杨光<sup>1</sup>, 张昆<sup>1</sup>, 王俊<sup>2</sup>

1. 淄博市第一医院心胸外科, 山东 淄博 255200;
2. 中国人民解放军济南军区总医院肿瘤科, 山东 济南 250031

**[摘要]** **背景与目的:** Prospero相关同源异形盒蛋白1 (prospero-related homeobox 1, PROX1) 是一种高度保守的转录调节因子, 参与多种肿瘤的发生、发展。探讨PROX1在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中的表达及意义。**方法:** 免疫组织化学法检测2011年1月—2013年6月在淄博市第一医院手术切除的86例NSCLC癌组织及其配对的癌旁组织中PROX1的表达; 蛋白质印迹法 (Western blot) 检测人NSCLC细胞系A549、H460、H1229、H358和支气管上皮细胞Beas-2b中PROX1的表达。采用克隆形成实验、细胞计数试剂盒 (cell counting kit-8, CCK-8) 实验、transwell侵袭和迁移实验检测敲降PROX1对A549细胞生物学功能的影响。生存分析用Kaplan-Meier法, NSCLC患者生存预后的影响因素用COX比例风险回归模型。**结果:** 癌组织中PROX1阴性、弱阳性、中等阳性、强阳性分别6例、25例、20例、35例; 癌旁组织中分别48例、27例、8例、3例, 癌组织中PROX1阳性表达率明显高于癌旁组织 ( $P < 0.05$ )。与Beas-2b相比, A549、H460、H1229和H358细胞系中PROX1蛋白水平明显较高 ( $P$ 均 $< 0.05$ )。PROX1高表达组淋巴结转移率和TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期的占比明显高于低表达组 ( $P < 0.05$ )。TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移、远处转移和PROX1高表达是NSCLC患者不良生存预后的独立影响因素 ( $P < 0.05$ )。PROX1高表达组生存时间明显短于低表达组 ( $P < 0.05$ )。敲降PROX1后A549细胞PROX1蛋白表达水平、克隆数目、培养第72和96 h时细胞增殖的吸光度 ( $D$ ) 值、侵袭和迁移细胞数量明显降低 ( $P < 0.05$ )。**结论:** PROX1在NSCLC发生、发展中可能起到重要作用, 敲降PROX1基因可以抑制NSCLC细胞的增殖、侵袭和迁移, PROX1高表达可能预示患者不良生存预后。

**[关键词]** Prospero相关同源异形盒蛋白1; 非小细胞肺癌; 增殖; 侵袭; 迁移

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.10.010

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)10-0791-07

**Expression of prospero-related homeobox protein 1 and its significance in non-small cell lung cancer** YANG Guang<sup>1</sup>, ZHANG Kun<sup>1</sup>, WANG Jun<sup>2</sup> (1. Department of Cardiothoracic Surgery, Zibo First Hospital, Zibo 255200, Shandong Province, China; 2. Department of Oncology, General Hospital of Jinan Military Region, People's Liberation Army, Jinan 250031, Shandong Province, China)

Correspondence to: WANG Jun E-mail: quan26402979@163.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Prospero-related homeobox protein 1 (PROX1) is a highly conserved transcription regulator, which is involved in the occurrence and development of many types of tumors. The purpose of this study was to investigate the expression of PROX1 and its significance in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Immunohistochemical method was used to detect the expression of PROX1 in 86 NSCLC cancer tissues and their matched adjacent tissues from Jan. 2011 to Jun. 2013 in the Zibo First Hospital. The expression of PROX1 in human NSCLC cell lines A549, H460, H1229, H358 and human bronchial epithelial cells Beas-2b was detected by Western blot. Kaplan-Meier method was used for survival analysis, and COX proportional risk regression model was used to analyze the influencing factors of survival prognosis in NSCLC patients. **Results:** There were

基金项目: 国家自然科学基金 (81572875)。

通信作者: 王俊 E-mail: quan26402979@163.com

6 PROX1 negative, 25 weak positive, 20 medium positive and 35 strong positive cases in cancer tissues, whereas there were 48 PROX1 negative, 27 weak positive, 8 medium positive and 3 strong positive cases in para-cancerous tissues, respectively. The positive expression rate of PROX1 in cancer tissues was significantly higher than that in para-cancerous tissues ( $P<0.05$ ). Compared with Beas-2b, the expression of PROX1 protein in A549, H460, H1229 and H358 cells was significantly higher ( $P<0.05$ ). The proportion of lymph node metastasis and TNM stage III-IV in PROX1 high expression group was significantly higher than that in low expression group ( $P<0.05$ ). TNM stage III-IV, lymph node metastasis, distant metastasis and high expression of PROX1 were independent influencing factors of poor survival and prognosis in NSCLC ( $P<0.05$ ). The survival time of PROX1 high expression group was significantly lower than that of low expression group ( $P<0.05$ ). After knockdown of PROX1, PROX1 protein expression levels, the clone number of A549 cells, the D value of cell proliferation and the number of invasion and migration cells decreased significantly ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** PROX1 may play an important role in the occurrence and development of NSCLC. Knockdown of *PROX1* gene could inhibit the proliferation, invasion and migration of NSCLC cells. High PROX1 expression might predict the poor prognosis of patients.

[Key words] Prospero-related homeobox protein 1; Non-small cell lung cancer; Proliferation; Invasion; Migration

肺癌是全世界癌症相关死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占全部肺癌的80%。尽管近年来针对肺癌的手术治疗、放疗和化疗已取得了长足进步, 但是患者5年生存率仍不足15%<sup>[2]</sup>。寻找肺癌潜在的分子生物学标志物是近年来研究的热点。Prospero相关同源异形盒蛋白1 (prospero-related homeobox 1, PROX1) 是一种高度保守的转录调节因子, 其基因位于染色体1q32.2~32.3上, 对淋巴管的形成和发育起到重要作用<sup>[3]</sup>。既往研究<sup>[4-6]</sup>发现, PROX1在乳腺癌、甲状腺癌和胶质瘤组织中高表达, 并且与肿瘤细胞增殖、分化、侵袭、迁移和凋亡等密切相关。Zhu等<sup>[7]</sup>发现, PROX1在小细胞肺癌细胞中高表达, 敲低*PROX1*基因后癌细胞增殖能力明显受到抑制。PROX1在NSCLC中的表达水平及意义既往少有报道。本研究用免疫组织化学法检测了NSCLC组织中PROX1的表达, 探讨PROX1与临床病理学特征和预后的关系。此外, 本研究通过下调PROX1的表达观察NSCLC细胞增殖、侵袭和迁移的变化, 以期寻找潜在的NSCLC生物学标志物。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 试剂和仪器

DF-12培养基、胎牛血清和胰蛋白酶均购自

上海泽叶生物科技有限公司, Tris/EDTA修复液购自北京盛科博源生物科技有限公司, SP免疫组织化学试剂盒购自上海研卉生物科技有限公司, 鼠抗人PROX1单克隆抗体、辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠IgG、 $\beta$ -actin单克隆抗体购自美国Sigma公司, 二喹啉甲酸 (bicinchoninic acid, BCA) 蛋白定量检测试剂盒和十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecylsulphate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) 凝胶快速制备试剂盒均购自宝生物工程 (大连) 有限公司, LipoFiter<sup>TM</sup>脂质体转染试剂购自汉恒生物科技 (上海) 有限公司, PROX1 si-RNA由上海吉马制药有限公司合成并提供, 细胞计数试剂盒 (cell counting kit-8, CCK-8) 和transwell小室购自北京智杰方远科技有限公司。CO<sub>2</sub>培养箱购自美国Thermo公司, CX41型光学显微镜购自日本Olympus公司, 超灵敏化学发光成像仪购自美国GE公司, 微孔板阅读器购自德国耶拿分析仪器股份公司。

#### 1.1.2 细胞

人NSCLC细胞系A549、H460、H1229和H358, 人支气管上皮细胞Beas-2b均购自中国科学院典藏培养物保藏委员会细胞库/中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心。用含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和0.1 mg/mL链霉素的DF-12培养基进行培养, 培养条件为37 °C、CO<sub>2</sub>体积分数为5%, 每3 d换液1次, 当细胞融合度达

80%时进行传代。

### 1.1.3 组织样本

选取2011年1月—2013年6月在淄博市第一医院进行择期手术治疗且资料完整的NSCLC患者86例，术前均未接受放化疗或免疫治疗，术后经病理学检查证实为NSCLC。86例患者中男性50例，女性36例；年龄46~68岁，平均(57.98±9.04)岁；TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期37例，Ⅰ~Ⅱ期49例；肿瘤直径≥3 cm者55例，<3 cm者31例；吸烟45例；腺癌48例，鳞癌38例；出现淋巴结转移38例、远处转移12例。术中留取癌组织及配对的癌旁组织(距离癌组织≥5 cm<sup>[8]</sup>)，组织石蜡标本均由淄博市第一医院病理科完成。

## 1.2 方法

### 1.2.1 免疫组织化学法检测组织中PROX1的表达

石蜡切片厚度为4 μm，在70℃下烤片30 min，随后进行脱蜡处理。用Tris/EDTA修复液进行抗原修复，羊血清封闭30 min，加入鼠抗人PROX1单克隆抗体(1:200)4℃过夜，加入辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠IgG，37℃温育30 min。随后用辣根过氧化物酶标记的链霉素卵白素工作液和二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色液处理，苏木紫复染。经过脱水、透明、封片处理后在显微镜下观察。每张切片随机取10个视野，每个视野计数100个癌细胞，根据细胞的染色强度及阳性细胞比例判断PROX1表达情况。染色为阴性记0分、浅黄色1分、棕黄色2分、棕褐色3分；阳性细胞数为0%~10%记1分、11%~50%记2分、51%~80%记3分、81%~100%记4分，将二者评分相乘得出最终结果：0分(阴性)；1~3分(弱阳性)；4~8分(中等阳性)；9~12(强阳性)。0~3分低表达；4~12分为高表达<sup>[9]</sup>。

### 1.2.2 蛋白质印迹法(Western blot)检测

取对数生长期细胞加入蛋白裂解液，冰上裂解25 min后，12 000×g离心15 min后收集上清液。用BCA法检测蛋白浓度，每孔上样蛋白量为50 μg。经凝胶电泳(SDS-PAGE)后将蛋白转移至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上，脱脂奶粉封闭1 h，温育一抗

(鼠抗人PROX1单克隆抗体，1:200)，4℃过夜后弃去一抗，洗膜缓冲液(tris-buffered saline Tween, TBST)洗膜3次。随后室温温育二抗2 h，弃去二抗，TBST洗膜3次，每次5 min。以β-actin作为内参，采用电化学发光(electrochemical luminescence, ECL)仪对蛋白成像，采用Image J软件分析灰度值。

### 1.2.3 细胞转染

以2×10<sup>5</sup>个细胞/孔将A549细胞接种于6孔板中。转染前用PBS洗涤细胞2次，加入1.8 mL无血清培养基。分别用100 μL无血清培养基稀释10 μL LipoFiter和10 mL si-RNA(或者si-control)，静置5 min后将二者混匀，混合物加入6孔培养板中，转染6 h。si-RNA序列为5'-GGACGGGAAGUUAGACAAAGA-3'；si-control序列为5'-GGAAGUUAGACAAAGAUGAGA-3'。

### 1.2.4 克隆形成实验

转染24 h后，用2.5 g/L胰蛋白酶消化细胞，以1 000个细胞/孔将细胞接种于6孔培养板中，置于37℃、CO<sub>2</sub>体积分数为5%培养箱中培养，培养3周，每3 d换液1次。当出现菌落时停止培养，弃去培养基。用4%多聚甲醛固定30 min，随后用结晶紫染色，统计每孔克隆数目。实验重复4次。

### 1.2.5 细胞增殖实验

转染后将细胞以10 000个/孔接种于24孔板中，使用CCK-8试剂盒检测细胞活性，培养24、48、72和96 h后，向每孔中添加10 μL CCK-8，继续培养4 h。用微孔板阅读器在490 nm波长处读取吸光度(D)值。实验重复4次。

### 1.2.6 Transwell侵袭与迁移实验

在transwell迁移板下室每孔中加入600 μL培养基。转染后以5×10<sup>4</sup>个细胞/孔的密度将细胞铺于transwell迁移板上室中，温室培养24 h。弃去上室培养基，用PBS洗涤2次，随后用4%多聚甲醛固定30 min，结晶紫染色15 min。用棉签拭去上室上层黏附的细胞，进行拍照和计数。对于侵袭试验，首先在transwell迁移板上室铺基质胶，每孔接种1×10<sup>5</sup>个细胞，侵袭48 h后进行分析，步

骤同迁移实验。实验重复4次。

### 1.3 统计学处理

用SPSS 19.0进行统计学分析。两组间计量资料比较用 $t$ 检验, 计数资料比较用 $\chi^2$ 检验; 多组间比较用单因素方差分析; 等级资料采用非参数检验; 重复测量资料用重复测量方差分析; 生存分析用Kaplan-Meier法, 多因素分析用COX比例风险回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PROX1在NSCLC中的表达

免疫组织化学检测结果显示, NSCLC组织和癌旁组织中PROX1有不同程度的表达, PROX1主要分布在细胞核里, 在细胞质中也有表达(图1)。癌组织中PROX1阴性、弱阳性、中等阳性、强阳性分别6例、25例、20例、35例; 癌旁组织中分别48例、27例、8例、3例, 癌组织中PROX1阳性表达率明显高于癌旁组织( $Z = -8.021, P < 0.001$ )。Western blot检测结果显示, 与Beas-2b相比, A549、H460、H1229和H358细胞系中PROX1蛋白表达水平明显较高( $P$ 均 $< 0.05$ , 图2)。

### 2.2 PROX1与NSCLC临床病理学特征及预后的关系

PROX1高表达组淋巴结转移率和TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期的占比明显高于低表达组( $P < 0.05$ )。

COX多因素分析结果显示, TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移、远处转移和PROX1高表达是NSCLC患者不良生存预后的独立影响因素( $P < 0.05$ )。PROX1高表达组生存时间明显短于低表达组( $P < 0.001$ , 图3, 表1、2)。

### 2.3 下调PROX1对A549细胞增殖、迁移和侵袭的影响

与si-control组比较, si-RNA组PROX1蛋白表达水平、细胞克隆数目、培养第72和96 h时细胞增殖的 $D$ 值、侵袭和迁移细胞数量明显较低( $P < 0.01$ , 图4~5)。

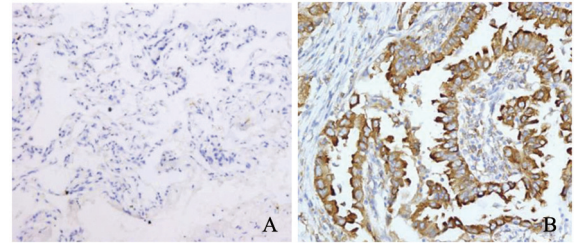


图1 免疫组织化学法检测PROX1在NSCLC组织中的表达  
Fig. 1 PROX1 expression in NSCLC tissues detected by immunohistochemistry

A: PROX1 negative expression in adjacent tissues (DAB,  $\times 200$ ); B: PROX1 positive expression in cancerous tissues (DAB,  $\times 200$ )

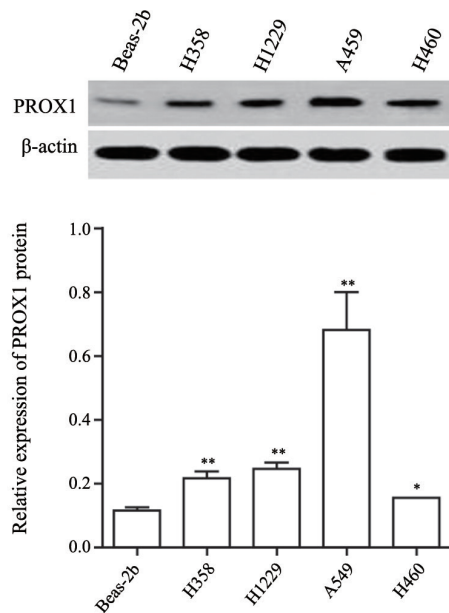


图2 Western blot检测细胞中PROX1蛋白表达水平( $n=4$ )

Fig. 2 Western blot detection of PROX1 protein expression in cells ( $n=4$ )

\*:  $P < 0.05$ , compared with BEAS-2b; \*\*:  $P < 0.01$ , compared with BEAS-2b

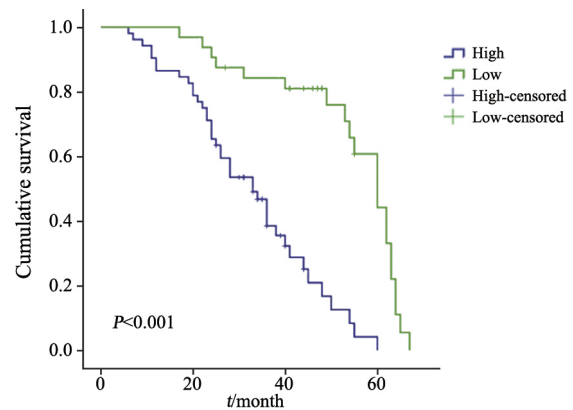


图3 PROX1高表达和低表达患者的生存时间比较

Fig. 3 Comparison of survival time between patients with high and low PROX1 expression

表 1 PROX1与NSCLC临床病理学特征的关系

Tab. 1 Relationship between PROX1 and clinicopathological characteristics of NSCLC

Item	Case <i>n</i>	High expression ( <i>n</i> =55)	Low expression ( <i>n</i> =31)	[ <i>n</i> (%) ]	
				$\chi^2$	<i>P</i> value
Age/year				0.019	0.891
<60	48	31 (56.36)	17 (54.84)		
≥60	38	24 (43.64)	14 (45.16)		
Gender				0.810	0.368
Male	50	30 (54.55)	20 (64.52)		
Female	36	25 (45.45)	11 (35.48)		
Tumor diameter <i>D</i> /cm				1.747	0.186
<3	31	17 (30.91)	14 (45.16)		
≥3	55	38 (69.09)	17 (54.84)		
Smoke				0.997	0.318
Yes	45	31 (56.36)	14 (45.16)		
No	41	24 (43.64)	17 (54.84)		
Histological types				2.796	0.094
Adenocarcinoma	48	27 (49.09)	21 (67.74)		
Squamous cell carcinoma	38	28 (50.91)	10 (32.26)		
Lymph node metastasis				23.406	<0.001
Yes	38	35 (63.64)	3 (9.68)		
No	48	20 (36.36)	28 (90.32)		
TNM staging				8.264	0.004
I - II	49	25 (45.45)	24 (77.42)		
III -IV	37	30 (54.55)	7 (22.58)		
Distant metastasis				2.272	0.132
Yes	12	10 (18.18)	2 (6.45)		
No	74	45 (81.82)	29 (93.55)		

表 2 NSCLC患者生存时间的影响因素分析

Tab. 2 Analysis of factors influencing the survival time of NSCLC patients

Factor	Single factor analysis			COX multi-factor analysis		
	HR	95% CI	<i>P</i> value	HR	95% CI	<i>P</i> value
Age/year (≥60 vs <60)	1.198	0.980-2.671	0.121	-	-	-
Gender (male vs female)	1.231	0.731-1.998	0.309	-	-	-
Tumor diameter (≥3 cm vs <3 cm)	1.278	0.977-1.500	0.416	-	-	-
Smoke (yes vs no)	1.786	0.348-2.211	0.279	-	-	-
Histological types (adenocarcinoma vs squamous cell carcinoma)	0.989	0.563-1.204	0.386	-	-	-
TNM staging (III-IV vs I-II)	2.558	1.353-5.607	<0.001	3.004	1.674-6.143	<0.001
Lymph node metastasis (yes vs no)	1.450	1.115-1.987	0.038	1.601	1.185-3.002	0.024
Distant metastasis (yes vs no)	1.624	1.200-2.506	0.012	2.121	1.351-3.683	0.007
PROX1 (high expression vs low expression)	3.182	1.651-4.090	<0.001	3.453	2.010-4.531	<0.001

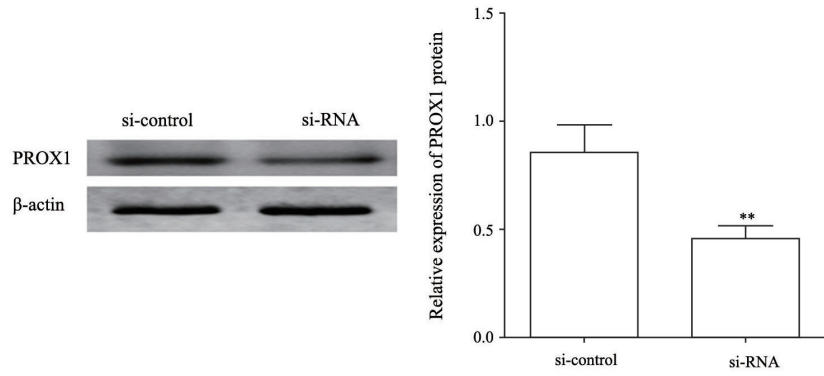


图4 敲降PROX1对A549细胞PROX1蛋白表达水平的影响 (n=4)

Fig. 4 The effect of knockdown PROX1 on the expression level of PROX1 protein in A549 cells (n=4)

\*\* : P<0.01, compared with si-control group

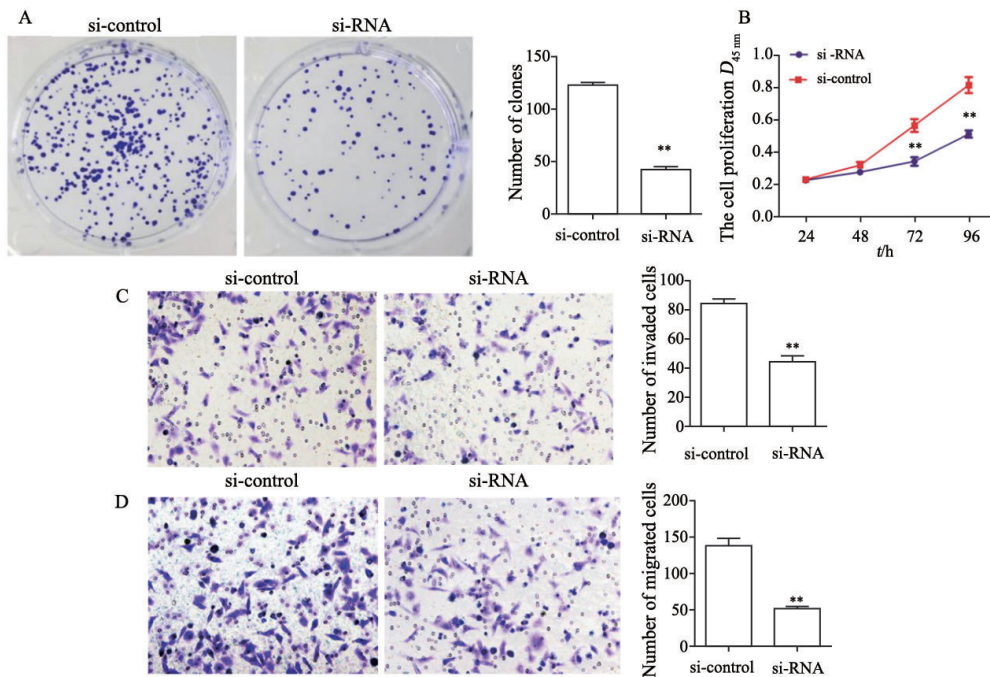


图5 敲降PROX1对A549细胞增殖、迁移和侵袭的影响 (n=4)

Fig. 5 Effect of knockdown PROX1 on proliferation, migration and invasion of A549 cells (n=4)

A: Clone formation experiment; B: CCK-8 method to detect proliferation; C: Transwell invasion experiment; D: Transwell migration experiment. \*\* : P<0.01, compared with si-control group

### 3 讨论

肺癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一，其发病机制复杂，目前尚未完全明确。本研究发现，癌组织中PROX1阳性表达率明显高于癌旁组织，并且PROX1与肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移有关，可能成为NSCLC潜在的分子生物学标志物。

PROX1在1996年首次被分离，是果蝇的同源异形盒基因prospero在哺乳动物中的同源框基因

转录因子。PROX1在乳腺癌、甲状腺癌和胶质瘤组织中高表达，并且与肿瘤发生、发展关系密切<sup>[4-6]</sup>。本研究采用免疫组织化学法检测了86例NSCLC组织中PROX1的表达，结果显示，癌组织中PROX1高表达55例(63.95%)，癌旁组织高表达11例(12.79%)，组间比较差异有统计学意义。另外，与人支气管上皮细胞Beas-2b相比，A549、H460、H1229和H358细胞系中PROX1蛋白表达水平明显较高。本研究还发现，敲低

PROX1基因后, A549细胞增殖、迁移和侵袭明显受到抑制。说明PROX1可能作为癌基因参与NSCLC的发生。

PROX1在癌症中的作用机制尚未明了, 可能为: ① 结合并抑制基质金属蛋白酶-14表达, 进而参与肿瘤血管生成和肿瘤侵袭<sup>[10]</sup>; ② 通过核小体重塑和去乙酰化酶复合物抑制Notch信号通路, 进而抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[11]</sup>; ③ 参与免疫炎症损伤, 通过激活核因子κB促进瘤细胞增殖和侵袭; ④ 表达于淋巴管内皮细胞, 参与肿瘤淋巴管新生和肿瘤淋巴道转移<sup>[3]</sup>。

本研究结果显示, PROX1表达与淋巴结转移和肿瘤分期密切相关。在多种类型肿瘤中, 淋巴管是肿瘤转移的主要途径。PROX1主要分布在淋巴管内皮细胞核里, 在肿瘤组织内皮细胞中表达上调<sup>[12]</sup>。既往研究<sup>[13-14]</sup>发现, PROX1有促进内皮细胞分化和淋巴管形成的作用, 可能会作为预测肿瘤淋巴道转移的关键因子。本研究86例患者中发生远处转移12例, 其中PROX1高表达10例, 占83.33%; 未发生远处转移的74例患者中PROX1高表达45例, 占60.81%, 但两组比较差异无统计学意义, 可能与样本量小有关。

TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移和远处转移是NSCLC患者不良生存预后的影响因素, 既往已被证实<sup>[15-17]</sup>。PROX1高表达与多种肿瘤的不良生存预后有关, 如乳腺癌<sup>[18]</sup>、胃癌<sup>[19]</sup>和唾液腺样囊性癌<sup>[20]</sup>等。本研究COX多因素分析结果显示, PROX1是NSCLC患者不良生存预后的独立影响因素, PROX1高表达组生存时间明显短于低表达组。

综上所述, PROX1在NSCLC发生、发展中可能起到重要作用, 敲降PROX1基因可以抑制NSCLC细胞的增殖、侵袭和迁移。PROX1与NSCLC患者淋巴结转移及肿瘤TNM分期有关, PROX1高表达可能预示患者不良生存预后。本研究也存在一些局限性, 例如未分析PROX1下游分子的变化, 临床样本量较小。未来需要深入探讨PROX1在NSCLC中的作用机制。

#### [参 考 文 献]

[1] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, MOLINA J R. Non-small

- cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1623-1640.
- [2] HIRSCH F R, SCAGLIOTTI G V, MULSHINE J L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments [J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 299-311.
- [3] 李雯君, 张四洋, 崔泽实. Prox-1与淋巴管新生和肿瘤转移的关系 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2010, 30(4): 332-336.
- LI W J, ZHANG S Y, CUI Z S. Correlations among Prox-1, lymphangiogenesis, and lymphatic metastasis of tumor [J]. *J Int Pathol Clin Med*, 2010, 30(4): 332-336.
- [4] XU X, WAN X, WEI X. PROX1 promotes human glioblastoma cell proliferation and invasion via activation of the nuclear factor-κB signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2): 963-968.
- [5] RUDZIŃSKA M, MIKULA M, ARCZEWSKA K D. Transcription factor prospero homeobox 1 (PROX1) as a potential angiogenic regulator of follicular thyroid cancer dissemination [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5619-5627.
- [6] 赵东丽, 梁宪斌, 王艳, 等. Prospero相关同源异形盒蛋白1在乳腺癌组织中的表达及与预后相关性分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(4): 272-276.
- ZHAO D L, LIANG X B, WANG Y, et al. Expression of prospero-related homeobox 1 in breast cancer tissues and its correlation with prognosis [J]. *China Oncol*, 2019, 29(4): 272-276.
- [7] ZHU S H, SHAN C J, WU Z F, et al. Proliferation of small cell lung cancer cell line reduced by knocking-down PROX1 via shRNA in lentivirus [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(8): 3169-3175.
- [8] 侯思南, 陈妍珂, 顾建美, 等. LncSox4在非小细胞肺癌中的表达及生物学作用 [J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(10): 731-736.
- HOU S N, CHEN Y K, GU J M, et al. Expression and biological role of LncSox4 in non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Clin Lab Sci*, 2019, 37(10): 731-736.
- [9] WANG F, LIU Y, CHEN Y. Pituitary tumor transforming gene-1 in non-small cell lung cancer: clinicopathological and immunohistochemical analysis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1595-1600.
- [10] GRAMOLELLI S, CHENG J, MARTINEZ-CORRAL I. PROX1 is a transcriptional regulator of MMP14 [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9531.
- [11] HÖGSTRÖM J, HEINO S, KALLIO P, et al. Transcription factor PROX1 suppresses Notch pathway activation via the nucleosome remodeling and deacetylase complex in colorectal cancer stem-like cells [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(20): 5820-5832.
- [12] KASURINEN A, GRAMOLELLI S, HAGSTRÖM J, et al. High tissue MMP14 expression predicts worse survival in gastric cancer, particularly with a low PROX1 [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(16): 6995-7005.

(下转811页)