

人远端上游原件结合蛋白在舌癌组织中的表达及其与临床病理参数和预后的关系

陈洋, 刘佳梦, 冯崇锦

(中山大学附属第一医院口腔科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】研究人远端上游原件结合蛋白(FUBP1)在舌鳞状细胞癌(TSCC)组织及其癌旁正常组织中的表达情况,探讨FUBP1在TSCC发生发展中的作用及其临床意义。【方法】采用免疫组化法检测FUBP1在收集的90例TSCC组织及其癌旁正常组织中的表达;qRT-PCR及Western blot技术分别检测20对和8对TSCC组织及其癌旁正常组织中FUBP1的表达,并分析其与患者临床病理参数、预后的关系。【结果】免疫组化、qRT-PCR和Western blot结果均显示,TSCC组织中FUBP1的表达水平高于相应癌旁正常组织($P<0.05$);TSCC组织标本中的FUBP1在晚期、颈淋巴结转移患者中呈高表达($P<0.001$),FUBP1高表达组比FUBP1低表达组的5年生存率低($P=0.035$);FUBP1表达水平是影响患者总生存率的独立预测指标。【结论】FUBP1在TSCC组织中的表达上调并且与TSCC患者不良预后关系密切,提示FUBP1高表达可能促进TSCC肿瘤形成和发展,并作为判断患者预后的指标。

关键词:舌鳞状细胞癌;FUBP1;肿瘤发生;增殖;预后

中图分类号:R78 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2018)03-0393-07

Far Upstream Element-Binding Protein 1 (Fubp1) Expression in Tongue Carcinoma and Its Relationship with the Clinicopathological Parameters and Prognosis

CHEN Yang, LIU Jia-meng, FENG Chong-jin

(Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: FENG Chong-jin, E-mail: drfcj@aliyun.com

Abstract: 【Objective】To investigate the far-upstream element (FUSE) binding protein 1 (FUBP1) expression in tongue squamous cell carcinoma (TSCC) and its adjacent normal tissues, to explore the role of FUBP1 in the initiation and development of TSCC and its clinical significance. 【Methods】FUBP1 expression in TSCC tissues and its adjacent normal tissues was detected by immunohistochemistry, qRT-PCR and Western blot respectively. Statistical analysis was used to analyze the relationship between FUBP1 expression and clinical pathological parameters and prognosis. 【Results】FUBP1 expression in TSCC tissues was higher than that in the corresponding adjacent normal tissues ($P<0.05$); FUBP1 expression in TSCC tissues was higher in patients of advanced stage and with cervical lymph node metastasis ($P<0.001$); The 5-year survival rate of FUBP1 over expression group was lower than that of FUBP1 low expression group ($P=0.035$); FUBP1 may be an independent predictor in patients with TSCC. 【Conclusion】The high expression of FUBP1 in TSCC tissues is associated with poor prognosis in patients with TSCC, therefore, high expression of FUBP1 may promote the formation and development of TSCC, and become a index for prognosis in TSCC patients.

Key words: tongue squamous cell carcinoma; FUBP1; tumorigenesis; proliferation; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(3): 393-399]

收稿日期: 2018-01-02

基金项目: 广东省科技计划项目(2013B021800259)

作者简介: 陈洋, 硕士研究生, 研究方向: 口腔肿瘤, E-mail: chenyang9966@aliyun.com; 冯崇锦, 通信作者, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 口腔肿瘤, E-mail: drfcj@aliyun.com

舌鳞状细胞癌(tongue squamous cell carcinoma, TSCC)发生率高居口腔癌之首^[1],其恶性程度高、增殖快、浸润性强,加之舌体解剖结构具有丰富的淋巴组织及神经血管束,造成颈部淋巴结转移率很高^[2]。舌癌常用的治疗方法主要有手术治疗为主,配合术前或术后放化疗的综合序列治疗,但其治疗效果及5年生存率仍未得到明显提高,原因在于易局部复发和转移^[3]。目前舌癌患者治疗方案的选择和预后判断,主要基于TNM分期^[4],然而,在一些舌癌患者的诊疗过程中,传统的临床预后因素仍然不足,无法区分相同的临床分期可能表现的不同临床结果,以及不能准确评估相同的治疗措施舌癌患者的疗效反应,因此,特异性生物标志物的识别和应用显得十分重要,有助于为舌癌患者的早期诊断、靶向治疗及预后判断提供新的理论依据^[5]。人远端上游原件结合蛋白[far-upstream element(FUSE)binding protein 1, FUBP1]是一种转录因子,是单链DNA结合家族成员之一^[6]。已有研究表明,FUBP1能够调节原癌基因c-myc的表达,影响细胞增殖、分化、生长、凋亡,从而影响肿瘤的发生与发展,并且FUBP1在肾细胞癌、肝癌、结直肠癌等肿瘤中表达已有研究^[7-9]。尚未有文献报道在TSCC恶性进展过程中FUBP1是否存在差异性的表达。本研究分别应用了免疫组化、qRT-PCR、Western-blot对TSCC及其癌旁组织中FUBP1表达水平进行检测,分析其与临床病理参数及预后的关系,从而明确FUBP1与TSCC的相关性以及TSCC发生进展中的作用,进一步评估其是否可作为TSCC的预后指标,为TSCC的靶向治疗提供新的研究思路。

1 材料与方法

1.1 病例资料

①石蜡标本:采用2009年8月至2012年8月在中山大学附属第一医院口腔科经病理确诊并行TSCC根治性手术的90例TSCC肿瘤组织及对应的癌旁正常组织标本,所有患者术前均未接受放疗或化疗。随后收集90例TSCC患者的临床资料,主要包括性别、年龄、吸烟史、肿瘤大小、分化程度、有无淋巴结转移、TNM分期,TNM分期按照2002年UICC口腔癌和口咽癌的国际标准。所有组织标本均经40 g/L多聚甲醛溶液固定,常规石

蜡包埋保存。②组织标本:来自于2016年3月至2017年3月在中山大学附属第一医院口腔科经病理确诊并行TSCC根治性手术的20例TSCC原发灶新鲜标本及对应的癌旁正常组织,收集后立即置于液氮中储存。本研究经由中山大学附属第一医院伦理委员会批准。

1.2 主要试剂

FUBP1单克隆抗体购自Abcam公司,免疫组化相关试剂购自中杉金桥生物有限公司,荧光定量PCR检测试剂盒购自Genecopies公司,TRIzol Reagent购自天根公司,逆转录试剂盒购自DBI,引物由广州四和公司合成,Western blot相关试剂购自广州天元公司。

1.3 免疫组化染色

所有组织蜡块切片3 μm,贴于免疫组化专用载玻片,放入60℃恒温箱中烘片120 min,采用免疫组化SP法操作,根据试剂公司提供的乳腺癌阳性片作为阳性对照,PBS液代替一抗作为阴性对照,切片在同一条件下同时进行DAB染色,苏木素复染细胞核。

FUBP1染色结果由2位不了解患者临床资料的中山大学附属第一医院病理科医师独立双盲评分,根据阳性细胞率和染色强度来计算结果。光学显微镜下(×400)选取5个不同视野,每个视野计数100个细胞,FUBP1的阳性表达主要定位于癌细胞的细胞核,DAB着色呈棕黄色,否则为阴性。根据阳性细胞染色百分数(*P*)分为4级:阴性记为0分,阳性细胞≤10%记为1分,11%~50%记为2分,51%~75%记为3分,阳性细胞≥75%记为4分。染色强度(*I*)分为:无色记为0分,淡黄色记为1分,棕黄色记为2分,红棕色记为3分,棕褐色记为4分。染色强度指数(staining index, SI)=*I*×*P*。FUBP1表达判断标准:高表达为SI≥6,低表达定义为SI<6。

1.4 实时荧光定量PCR

Trizol法提取总RNA,逆转录成cDNA,qRT-PCR对应引物序列设计如下:FUBP1上游序列,5'-AGGATTACCAGCCTGAACACT-3';FUBP1下游序列,5'-GACAACACCCGAAAGGATAGC-3';内参GADPH:上游序列,5'-GGAGTCAACG-GATTTGGTCGT-3';下游序列,5'-GCTTCCC-GTTCTCAGCCTTGA-3',以GAPDH基因为内参,使用ABI公司7500荧光定量PCR仪进行扩增,

PCR扩增条件:95℃预变性10 min,95℃变性10 s,55℃退火、延伸35 s,共40个循环。实验重复3次。由PCR反应曲线得到阈值循环数(Ct),qRT-PCR结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值分析。

1.5 Western blot检测蛋白表达

分别提取、测定待测组织蛋白及浓度,进行SDS-PAGE电泳后,将蛋白质转至PVDF膜,先与一抗(1:500)在4℃过夜孵育,后与二抗(1:10 000)室温下孵育1 h,ECL发光液A液与B液等体积混匀,PVDF膜蛋白面与其充分接触,放入暗匣中曝光,后用显影、定影试剂进行显影和定影,经Image J成像分析系统进行光密度分析,根据不同的光强度调整曝光条件,将胶片进行扫描存档,Image J软件处理系统分析目标带的光密度值。

1.6 随访方法

通过对患者或家属复查问诊、电话联系获得随访数据;总体生存率(OS)自手术日开始至患者死亡或最后随访时间;中位随访时间为45个月(范围6~60月)。

1.7 统计学分析

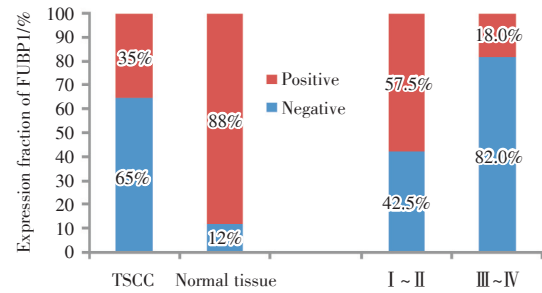
所有实验结果的统计分析应用SPSS 19.0,组间FUBP1表达强度在不同病变部位的对比采用独立样本 t 检验,卡方检验分析FUBP1的表达与TSCC患者临床病理参数间的相关性,分别用Kaplan-Meier法及Log-rank检验描绘和比较生存曲线,单因素分析和COX回归多因素分析法分析FUBP1的表达及TSCC患者临床病理参数对TSCC的预后价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FUBP1在TSCC肿瘤组织及其癌旁正常组织中的表达情况

免疫组化结果显示FUBP1在TSCC肿瘤组织及相应癌旁正常组织两组中的高表达率分别为65%(58/90)、12%(11/90),与癌旁正常组织相比,TSCC肿瘤组织阳性细胞百分数和染色强度均增高,差异有统计学意义($P<0.001$;图1A);并且III-IV期TSCC患者的组织标本中FUBP1的表达水平也明显高于I-II期患者($P<0.001$;图1B)。我们还发现,FUBP1的阳性表达主要是在TSCC细胞核中,并且多数强阳性或阳性表达,为棕褐色颗粒和

棕黄色颗粒,少量表达于胞浆内,癌旁正常组织中着色相对较浅,呈淡黄色或无明显着色(图2)。



Both the percentage of FUBP1 expression levels in TSCC and adjacent non-tumorous tissues, and that in early and late TSCC patients, $P<0.001$.

图1 FUBP1在舌鳞状细胞癌和对应癌旁正常组织中的表达水平对比图

Fig.1 Comparison of FUBP1 expression levels in TSCC tumor tissues and adjacent non-tumorous tissues

2.2 实时荧光定量PCR检测TSCC肿瘤组织中FUBP1 mRNA的表达结果

实时荧光定量PCR检测20对TSCC肿瘤组织及其相应癌旁组织中FUBP1 mRNA的相对表达量,结果显示:FUBP1 mRNA在TSCC组织和癌旁正常组织中的 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值分别为 5.25 ± 0.92 与 0.39 ± 0.03 ,说明FUBP1在TSCC肿瘤组织中表达量高于相应癌旁正常组织,差异具有统计学意义($t=-5.237$, $P<0.001$;图3)。

2.3 Western blot检测TSCC肿瘤组织中FUBP1蛋白含量的表达结果

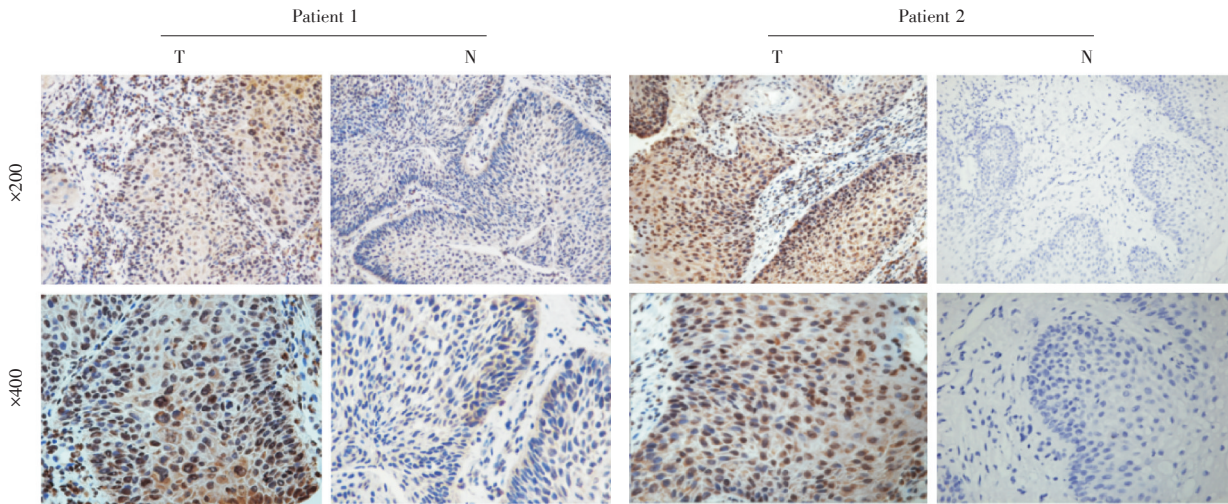
利用Western blot分别检测8对TSCC肿瘤组织、癌旁组织中FUBP1蛋白含量,其相对表达分别为: 0.98 ± 0.41 、 0.57 ± 0.30 ,TSCC中FUBP1含量明显高于相应癌旁组织($t=-2.216$, $P=0.044$;图4)。

2.4 FUBP1表达水平与临床病理资料的关系

在90例TSCC组织中,FUBP1的表达与临床病理参数关系的研究显示,其表达与患者的性别、年龄、吸烟史、肿瘤大小及组织分化的差异均无统计学意义($P>0.05$),与TSCC患者的TNM分期、淋巴结转移组差异具有统计学意义($P<0.05$;表1)。

2.5 FUBP1表达水平与TSCC患者预后之间的关系

本研究90例TSCC患者中,根据Kaplan-Meier



T: tongue squamous cell carcinoma tissue; N: adjacent normal tissue; DAB staining, Magnification: $\times 200$ or $\times 400$; The positive expression of FUBP1 is mainly express in the nucleus of TSCC as brown and tan particles.

图2 FUBP1在舌鳞状细胞癌和对应癌旁正常组织中的表达

Fig.2 Representative immunohistochemical staining of FUBP1 in TSCC tumor tissues and adjacent non-tumorous tissues

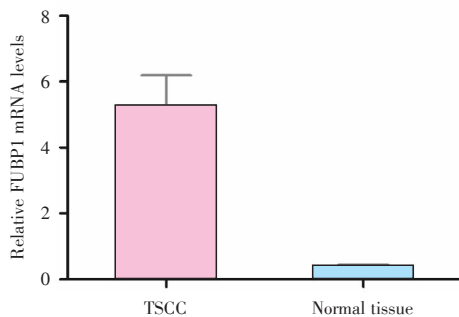
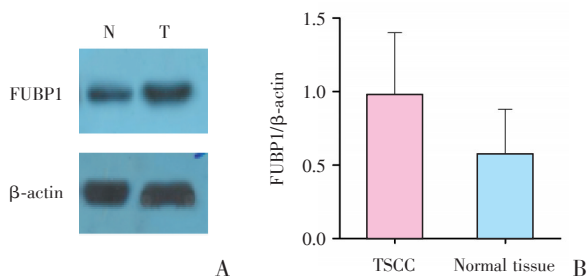


图3 TSCC组织和相对癌旁正常组织中FUBP1的mRNA表达比较

Fig.3 Comparison of FUBP1 mRNA expression levels in TSCC tumor tissues and adjacent non-tumorous tissues



A: Western blot analysis of FUBP1 protein expression in TSCC. B: FUBP1 protein levels in TSCC tumor tissues are significantly higher than that in adjacent non-tumorous tissues.

图4 FUBP1在TSCC组织和相对癌旁正常组织中的蛋白表达水平

Fig.4 The protein expression levels of FUBP1 in TSCC tumor tissues and adjacent non-tumorous tissues

曲线分析显示, FUBP1低表达组和高表达组的5年生存率分别为68.8%和31.0%, FUBP1高表达组的5年生存率明显低于FUBP1低表达组, 二者之间差异具有统计学意义($P=0.035$; 图5)单因素分析结果表明, TNM分期、淋巴结转移、肿瘤大小、FUBP1表达水平对总生存时间有统计学意义($P<0.05$), 多因素回归分析结果显示, TNM分期、淋巴结转移以及FUBP1表达可作为TSCC患者的独立预后因素, 评估患者总生存时间($P<0.05$; 表2)。

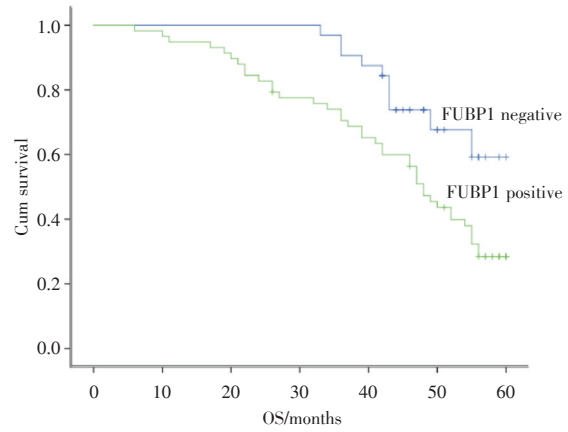
3 讨论

舌鳞状细胞癌(TSCC)是口腔颌面部最常见的恶性肿瘤, 局部复发和远处转移是导致其预后较差的主要原因^[10], 早发现、早诊断、早治疗, 是延长TSCC患者的生存期及提高生活质量的关键因素。因此, 寻找出具有差异性、特异性诊断和治疗的靶基因具有重要的临床价值。

人远端上游原件结合蛋白1(FUBP1)定位于人染色体1p31.1^[11], 其首次被提出是作为原癌基因c-myc的远端上游元件结合蛋白之一^[12]。原癌基因c-myc是最早发现的与肿瘤细胞增殖有关的原癌基因之一, 位于染色体8q24.1, 参与调控大约15%的人类基因和20%的人类癌症^[13]。有研究发现, FUBP1可以与c-myc的远端上游元件结合, 促

表1 FUBP1表达与舌鳞癌患者临床病理参数的关系
Table 1 Relationship between the expression of FUBP1 and the clinicopathological parameters of TSCC patients
 [n(%)]

Variable	n	FUBP1 expression		χ^2	P
		Low	High		
Gender					
Male	53	18(34.0)	35(66.0)	0.143	0.705
Female	37	14(37.8)	23(62.2)		
Age/year					
≤60	56	20(35.7)	36(64.3)	0.002	0.968
>60	34	12(35.3)	22(64.7)		
Smoking history					
Yes	26	10(38.5)	16(61.5)	0.135	0.714
No	64	22(34.4)	42(65.6)		
Size/cm					
T ₁	29	16(55.2)	13(44.8)	5.589	0.125
T ₂	39	11(28.2)	28(71.8)		
T ₃	16	5(31.3)	11(68.8)		
T ₄	6	0(0.0)	6(100.0)		
Differentiation					
Poor	13	2(15.4)	11(84.6)	5.896	0.073
Moderate	36	10(27.8)	26(72.2)		
Well	41	20(48.8)	21(51.2)		
N stage					
N ₁₋₃	40	6(15.0)	34(85.0)	13.277	<0.001
N ₀	50	26(52.0)	24(48.0)		
TNM stage					
I~II	40	23(57.5)	17(42.5)	15.132	<0.001
III~IV	50	9(18.0)	41(82.0)		



Patients with low expression of FUBP1 have longer OS than those with high expression of FUBP1 ($P=0.035$)

图5 舌鳞癌患者FUBP1表达的生存分析图
Fig.5 Relationship between the expression of FUBP1 and the survival time of the TSCC patients

进含 FUSE 的各种基因(尤其是 c-myc 基因)的转录和增加蛋白含量,此外 FUBP1 还可与 TFII、FIR 因子相互作用,导致 c-myc 基因启动子 RNA 聚合酶 II 缺失,抑制 c-myc 的表达^[14-15]。还有研究指出,细胞受到凋亡刺激后,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶降低 FUBP1 含量,使 c-myc 及其靶向蛋白的含量减少,从而抑制 c-myc 的致癌作用^[16]。FUBP1 也可结合 RNA 并参与 RNA 加工、转运和分解代谢的各个步骤,这些不同的功能大都通过复杂的核内运输和 FUBP1 的特殊结构进行^[17]。通过上述多种因子参与,使正常细胞脱离原有生长调节机制,产生高度增生潜能,从而向恶性方向转化^[18]。

表2 舌鳞癌患者预后 Cox 比例风险回归分析

Table 2 The results of Cox proportional hazards regression analysis on the prognosis of TSCC patients

Prognostic factors	Univariate			Multivariate		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Gender(Male vs Female)	2.102	0.937~4.289	0.073			
Age/years(≥60 vs <60)	1.006	0.856~1.256	0.956			
Smoking history(Yes vs No)	0.823	0.328~2.241	0.961			
Size/cm(T ₁ ~T ₂ vs T ₃ ~T ₄)	2.128	1.264~5.645	0.045			
Differentiation(Poor vs Well vs Moderate)	0.796	0.436~1.526	0.451			
N stage(N ₀ vs N ₁₋₃)	8.596	3.367~21.689	<0.001	3.645	1.386~8.127	0.021
TNM stage(III~IV vs I~II)	19.648	3.694~60.561	<0.001	5.346	1.286~35.316	0.006
FUBP1 (high vs low)	6.641	1.653~25.941	0.034	5.325	1.264~18.385	0.031

FUBP1在多种恶性肿瘤中表达增高,通过诱导肿瘤细胞的增殖,促进肿瘤发生发展。Baumgarten等^[19]提出,神经胶质瘤亚型中FUBP1表达增高,主要与胶质细胞异常分化、肿瘤细胞增殖有关,FUBP1过表达与神经胶质瘤患者不良预后关系密切,检测FUBP1表达可以作为神经胶质瘤病理诊断一种有用的辅助工具^[20]。Liu等^[21]研究指出,在鼻咽癌细胞系中FUBP1的表达升高,且与c-myc的表达相协同,并且与鼻咽癌的远处转移及预后不良有相关性。Yang等^[22]证实了在大多数食管癌组织中,FUBP1与c-myc基因表达水平可以作为评估患者总体生存期的独立预后指标。在肝癌中,相关研究表明FUBP1在肝癌中过表达,可通过抑制细胞周期抑制剂和促凋亡靶基因两种方式诱导肿瘤增殖^[23]。上述多项研究表明FUBP1作为致癌基因在多种肿瘤中过表达,可能成为肿瘤基因治疗的一个有前景的诊断治疗靶点。

虽然FUBP1在多种肿瘤中发现高表达,但在舌癌方面的作用还未有相关报道。本研究首次报道了FUBP1蛋白在TSCC肿瘤组织中的表达及意义,免疫组化、q-PCR、Western blot结果显示,FUBP1在肿瘤组织中表达水平明显高于对应的瘤旁组织,说明FUBP1在TSCC组织中表达增高,可能作为癌基因存在;并且免疫组化结果发现FUBP1主要表达于细胞核内,提示FUBP1可能调节转录因子,促进肿瘤的增殖分化。临床各参数相关性分析中,TSCC组织中的FUBP1表达增高与肿瘤晚期、颈淋巴结转移阳性相关,差异具有统计学意义($P<0.001$),表明FUBP1表达升高会促进TSCC的发展,提示患者不良预后。生存分析显示,舌鳞癌组织中FUBP1低表达组患者的总生存率

明显高于高表达组($P<0.05$);单因素分析结果中,TNM分期、淋巴结转移、肿瘤大小、FUBP1表达水平与总生存期有关($P<0.05$),结合多因素回归分析显示,TNM分期、淋巴结转移、FUBP1表达与TSCC患者的预后具有相关性($P<0.05$),上述结果表明,FUBP1在TSCC中高表达与临床晚期、颈淋巴结转移阳性相关,其高表达患者生存率降低、预后不佳,提示FUBP1可能在TSCC的发病过程中起到重要的作用,但具体机制尚不明确。

FUBP1属于单链DNA结合蛋白家族,调控原癌基因c-myc,从而调控与c-myc相关癌症^[20]。c-myc通过控制DNA转录从而促进细胞增殖或诱导细胞凋亡。FUBP1在食管鳞状细胞癌组织中高表达,并与肿瘤细胞增殖相关^[22]。FUBP1可能通过激活the FBP/c-Myc/ABCG2途径调控鼻咽癌细胞的增殖、凋亡^[21]。我们通过实验也得出FUBP1在舌癌组织中高表达,并发现FUBP1主要表达于细胞核内,提示FUBP1可能调节转录因子,促进肿瘤的增殖分化。由此,我们提出假设,FUBP1可能通过调控c-Myc从而诱导舌癌细胞增殖,促进舌癌发生发展,进一步推测,FUBP1可能通过激活the FBP/c-Myc/ABCG2信号通路促进舌癌细胞增殖转移。

综上所述,FUBP1在TSCC的发生发展过程中具有重要意义,其表达升高可能是导致TSCC的一个潜在的分子靶点,通过阻断FUBP1的表达来影响TSCC细胞增殖、分化、转移,可作为靶向治疗、预后判断的指标。我们下一步将研究FUBP1与c-Myc之间的关系及二者协同作用对TSCC发生发展的影响,探明其中具体机制及相关通路,为TSCC癌变的早期检测、临床治疗、术后用药提供更多的参考依据。

参考文献:

- [1] Zheng X, Jia B, Lin X, et al. FRMD4A: A potential therapeutic target for the treatment of tongue squamous cell carcinoma [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(5): 1443-1449.
- [2] Jia LF, Wei SB, Gan YH, et al. Expression, regulation and roles of miR-26a and MEG3 in tongue squamous cell carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(10): 2282-2295.
- [3] Pan Y, Xu G, Yang Z, et al. AEG-1 activates Wnt/PCP signaling to promote metastasis in tongue squamous cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2): 2093-2104.
- [4] Wang B, Wang JH, Liu Q, et al. Rose-bengal-conjugated gold nanorods for in vivo, photodynamic and photothermal oral cancer therapies [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(6): 1954-1966.
- [5] Shah NG, Trivedi TI, Tankshali RA, et al. Prognostic significance of molecular markers in oral

- squamous cell carcinoma: A multivariate analysis [J]. *Head Neck*, 2009, 31(12): 1544-1556.
- [6] Wen H, Ma H, Li P, et al. Expression of far upstream element-binding protein 1 correlates with c-Myc expression in sacral chordomas and is associated with tumor progression and poor prognosis [J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 2017, 491(4): 1047-1054.
- [7] Duan J, Bao X, Ma X, et al. Upregulation of far upstream element-binding protein 1 (FUBP1) promotes tumor proliferation and tumorigenesis of clear cell renal cell carcinoma [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169852.
- [8] Ma J, Chen M, Xia SK, et al. Prostaglandin E2 promotes liver cancer cell growth by the upregulation, of FUSE-binding protein 1 expression [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(3): 1093-1104.
- [9] Jia MY, Wang YJ. Far upstream element-binding protein 1 (FUBP1) expression differs between human colorectal cancer and non-cancerous tissue [J]. *Neoplasma*, 2014, 61(5): 533-540.
- [10] Tsushima N, Sakashita T, Homma A, et al. The role of prophylactic neck dissection and tumor thickness evaluation for patients with cN0 tongue squamous cell carcinoma [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(11): 3987-3992.
- [11] Chan AK, Pang JC, Chung NY, et al. Loss of CIC and FUBP1 expressions are potential markers of shorter time to recurrence in oligodendroglial tumors [J]. *Modern Pathol*, 2014, 27(3): 332-342.
- [12] Zhang J, Chen QM. Far upstream element binding protein 1: A commander of transcription, translation and beyond [J]. *Oncogene*, 2013, 32(24): 2907-2916.
- [13] Sakr HI, Chute DJ, Nasr C, et al. cMYC expression in thyroid follicular cell-derived carcinomas: A role in thyroid tumorigenesis [J]. *Diagn Pathol*, 2017, 12(1): 71-80.
- [14] Samarin J, Laketa V, Malz M, et al. PI3K/AKT/mTOR-dependent stabilization of oncogenic far-upstream element binding proteins in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Hepatology*, 2016, 63(3): 813-834.
- [15] Muller B, Bovet M, Yin Y, et al. Concomitant expression of far upstream element (FUSE) binding protein (FBP) interacting repressor (FIR) and its splice variants induce migration and invasion of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells [J]. *J Pathol*, 2015, 237(3): 390-400.
- [16] Jang M, Park BC, Kang S, et al. Far upstream element-binding protein-1: A novel caspase substrate, acts as a cross-talker between apoptosis and the c-myc [J]. *Oncogene*, 2009, 28(12): 1529-1536.
- [17] Rappsilber J, Ryder U, Lamond AI, et al. Large-scale proteomic analysis of the human spliceosome [J]. *Genome Res*, 2002, 12(8): 1231-1245.
- [18] Chung HJ, Levens D. c-myc Expression: Keep the noise down [J]. *Mol Cells*, 2005, 20(2): 157-166.
- [19] Baumgarten P, Harter PN, Tönjes M, et al. Loss of FUBP1 expression in gliomas predicts FUBP1 mutation and is associated with oligodendroglial differentiation, IDH1 mutation and 1p/19q loss of heterozygosity [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2014, 40(2): 205-216.
- [20] Ding Z, Liu X, Liu Y, et al. Expression of far upstream element (FUSE) binding protein 1 in human glioma is correlated with c-Myc and cell proliferation [J]. *Mol Carcinogen*, 2015, 54(5): 405-420.
- [21] Liu ZH, Hu JL, Liang JZ, et al. Far upstream element-binding protein 1 is a prognostic biomarker and promotes nasopharyngeal carcinoma progression [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(10): e1920.
- [22] Yang L, Zhu JY, Zhang JG, et al. Far upstream element-binding protein 1 (FUBP1) is a potential c-Myc regulator in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and its expression promotes ESCC progression [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(3): 4115-4126.
- [23] Malz M, Weber A, Singer S, et al. Overexpression of far upstream element binding proteins: A novel mechanism regulating proliferation and migration in liver cancer cells [J]. *Hepatology*, 2009, 50(4): 1130-1139

(编辑 刘清海)