

肾癌组织 YAP1/TAZ 蛋白表达与临床病理特征及患者远期生存的相关性研究

高明珠, 王进有, 张 涛, 邵 菲 (安徽医科大学第二附属医院肿瘤科, 合肥 230601)

摘要: 目的 检测肾癌组织 Yes 相关蛋白 1 (Yes-associated protein 1, YAP1), PDZ 结合域的转录共刺激因子 (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ) 蛋白表达, 并探讨其与临床病理特征及患者远期生存的关系。方法 前瞻性选取安徽医科大学第二附属医院 2016 年 1 月~2018 年 10 月收治的 132 例肾癌患者。根据三年内是否死亡将其分为死亡组 ($n=20$) 和生存组 ($n=108$)。采用免疫组织化学二步法检测 YAP1, TAZ 蛋白表达, 用 COX 回归分析探讨患者死亡的危险因素。结果 手术组切缘正常组织 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达率分别为 22.41% 和 17.24%, 癌组织 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达率分别为 53.45% 和 48.28%, 对应癌组织高于切缘正常组织 ($\chi^2=11.864, 12.680, P=0.001, 0.000$)。穿刺活检癌组织 YAP1 和 TAZ 蛋白阳性表达率分别为 77.14% 和 62.86%。临床分期、有副肿瘤综合征、有远处转移、伴下腔静脉癌栓、组织学分级与癌组织 YAP1 蛋白阳性表达率均呈正相关 ($\chi^2=8.664\sim 21.321, P=0.000\sim 0.003$), 与 TAZ 蛋白阳性表达率也呈正相关 ($\chi^2=6.518\sim 25.529, P=0.000\sim 0.001$); 癌组织 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达与肾癌三年生存率均呈正相关 ($\chi^2=10.273, 12.657; P=0.001, 0.000$); 临床分期 III~IV 期 [风险比 (hazard ratio, HR)=3.550, $P=0.016$]、有副肿瘤综合征 (HR=4.267, $P=0.012$)、组织学 III~IV 级 (HR=5.382, $P=0.001$)、癌组织 TAZ 蛋白阳性表达 (HR=5.760, $P=0.007$)、伴下腔静脉癌栓 (HR=6.508, $P=0.005$)、有远处转移 (HR=7.330, $P=0.003$)、癌组织 YAP1 蛋白阳性表达 (HR=7.877, $P=0.001$) 均是肾癌三年内死亡的危险因素。结论 肾癌组织 YAP1 和 TAZ 蛋白阳性表达率高, 且与临床分期、组织学分级、副肿瘤综合征、远处转移和下腔静脉癌栓有关, 上述病理特征与癌组织 YAP1 和 TAZ 蛋白阳性表达均是患者远期生存的影响因素。

关键词: 肾癌; Yes 相关蛋白 1; PDZ 结合域的转录共刺激因子; 远期生存

中图分类号: R737.11; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 06-001-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.001

Study on the Expressions of YAP1/TAZ Proteins in Renal Cell Carcinoma and Its Relationships with Clinicopathology and Long-term Survival of Patients

GAO Ming-zhu, WANG Jin-you, ZHANG Tao, SHAO Fei

(Department of Oncology, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China)

Abstract : Objective To detect the expression of yes-associated protein 1 (YAP1) and transcriptional coactivator with a PDZ-binding motif (TAZ) in renal cell carcinoma and explore their relationship with clinicopathology and long-term survival of patients. **Methods** 132 patients with renal cancer admitted to the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2016 to October 2018 were prospectively selected. They were divided into death group ($n=20$) and survival group ($n=108$) according to whether they died within 3 years. Immunohistochemical two-step method was used to detect the expression of YAP1 and TAZ proteins, and COX regression analysis was used to explore the risk factors of death. **Results** The positive expression rates of YAP1 and TAZ protein in the normal tissues in the operation group were 22.41% and 17.24%, respectively, and those were 53.45% and 48.28% in tumor tissues, and those in tumor tissues were higher than normal tissues ($\chi^2=11.864, 12.680, P=0.001, 0.000$). The positive rates of YAP1 and TAZ protein expressions in biopsy cancer tissues were 77.14% and 62.86%, respectively. Clinical stage, paraneoplastic syndrome, distant metastasis, inferior vena cava tumor thrombus, histological grade and YAP1 protein positive expression in cancer tissue were positively correlated with positive expression of YAP1 protein in cancer tissues ($\chi^2=8.664 \sim 21.321, P=0.000 \sim 0.003$), which were positively correlated with positive expression of TAZ protein in cancer tissues ($\chi^2=6.518 \sim 25.529, P=0.000 \sim 0.001$). The positive expressions of YAP1 and TAZ proteins in cancer tissues were positively correlated with the 3-year survival rate of renal cell carcinoma ($\chi^2=10.273, 12.657, P=0.001, 0.000$). Clinical stage III~IV [hazard ratio (HR)=3.550, $P=0.016$], paraneoplastic syndrome (HR=4.267, $P=0.012$), histological

基金项目: 2020 年度安徽省自然科学基金项目 (项目编号: 2008085MH290)。

作者简介: 高明珠 (1988-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 泌尿系肿瘤, E-mail: gaomingzhu11@aliyun.com。

通讯作者: 王进有 (1985-), 男, 博士, 副主任医师, 研究方向: 泌尿系肿瘤, E-mail: jinyouwang@126.com。

grade III ~ IV ($HR=5.382$, $P=0.001$), positive expression of TAZ protein in cancer tissues ($HR=5.760$, $P=0.007$), with tumor thrombus in inferior vena cava ($HR=6.508$, $P=0.005$), distant metastasis ($HR=7.330$, $P=0.003$), and positive expression of YAP1 protein in cancer tissues ($HR=7.877$, $P=0.001$) were risk factors for death within 3 years in patients with renal cell carcinoma. **Conclusion** The positive expression rates of YAP1 and TAZ proteins in renal cell carcinoma were high, which were related to clinical stage, histological grade, paraneoplastic syndrome, distant metastasis and inferior vena-cava tumor thrombus. The above pathological characteristics and positive expressions of YAP1 and TAZ proteins in renal cell carcinoma would be the influencing factors of long-term survival in patients with renal cell carcinoma.

Keywords: renal cell carcinoma; yes-associated protein 1; transcriptional coactivator with a PDZ-binding motif; long-term survival

肾癌是一种起源于肾实质泌尿小管上皮系统的恶性肿瘤, 据统计该病在所有成人恶性肿瘤中占比约为 2% ~ 3%^[1]。由于早期肾癌患者临床症状表现不典型, 超过 1/3 的患者在确诊时已发生转移, 而发生转移的肾癌患者五年存活率仅约 30%^[2], 因此寻找能够影响肾癌患者远期生存率的相关因素具有重要意义。Hippo 信号通路是一条磷酸化信号传导通路, 在癌症的发生和发展中起重要作用^[3]。Yes 相关蛋白 1 (Yes-associated protein 1, YAP1) 和 PDZ 结合域的转录共刺激因子 (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ) 是位于 Hippo 信号通路下游的同源蛋白, 具有促进细胞增殖和抑制细胞凋亡的作用, 研究^[4-6]显示 YAP1 和 TAZ 蛋白在胃癌、肝癌、胰腺癌等癌组织中均高表达, 且与癌症的进展有关。有研究^[7-8]指出, 对肾透明细胞癌细胞株上调 YAP1 表达可促进其增殖; 破坏 TAZ 蛋白结构可在肾细胞癌中发挥肿瘤抑制基因的作用。据此推测 YAP1 和 TAZ 蛋白可能参与了肾癌的发生与进展。但肾癌组织 YAP1 和 TAZ 蛋白表达及其与临床病理特征及患者远期生存的关系尚未见相关报道。因此本研究选取 132 例肾癌患者探讨肾癌组织 YAP1 和 TAZ 蛋白表达与临床病理特征及患者远期生存的关系, 以期加深对肾癌发生的分子机制的认识, 为肾癌靶向治疗研究提供新思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取安徽医科大学第二附属医院 2016 年 1 月~2018 年 10 月收治的 132 例肾癌患者, 其中男性 93 例, 女性 39 例, 年龄 22~81 (57.54 ± 8.75) 岁。肾癌细胞类型: 透明细胞癌 127 例, 乳头状细胞癌 4 例, 集合管癌 1 例。临床分期^[10]: I 期 17 例, II 期 31 例, III 期 52 例, IV 期 32 例; 组织学分级^[11]: I ~ II 级 95 例, III ~ IV 级 37 例。有副肿瘤综合征者 30 例, 有远处转移者 22 例, 伴下腔静脉癌栓者 38 例。纳入标准: ①均符合肾癌诊断标准^[9], 且经穿刺活检或病理学检查确诊; ②均为初诊患者, 既往无抗肿瘤治疗史。排除标准: ①伴有其它恶性肿瘤患者; ②伴有免疫系统疾病、血液系统疾病、

内分泌疾病者; ③伴有器质性疾病者; ④伴有精神功能障碍者; ⑤妊娠期或哺乳期妇女。剔除标准:

①失访患者; ②随访期间非肾癌原因死亡者, 如交通事故、心脑血管病等。本研究受试者均签署知情同意书, 且本研究已通过伦理委员会审批 (审批号: 201512-002)。

1.2 仪器与试剂 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS), 过氧化氢溶液 (无锡市展望化工试剂有限公司); 鼠抗人 YAP1, TAZ 单克隆抗体和兔抗鼠 YAP1, TAZ 多克隆抗体 (Abcam 中国公司); 链霉卵白素工作液 (北京中杉金桥生物技术有限公司); 二氨基联苯胺显色液 (上海尚宝生物科技有限公司); 苏木精染色液 (西安齐岳生物科技有限公司); 二甲苯溶液 (山东天乙化工有限公司); RM2235 型组织切片机 (德国 Leica 公司); CX53 型光学显微镜 (日本 Olympus 公司)。

1.3 方法

1.3.1 治疗: 符合手术指征者实施肾切除术, 不符合手术指征者实施保守治疗, 其中手术指征^[12]: 临床分期为 I ~ III 期与 IV 期中原发灶潜在切除可能伴寡转移灶, 原发灶潜在切除可能伴多发转移灶者, 取此类患者手术后的癌组织和切缘正常组织; 否则仅实施保守治疗, 包括靶向治疗、放化疗等, 此类患者均在开始保守治疗前进行穿刺活检取癌组织。将上述所取组织送至病理科待检。

1.3.2 YAP1, TAZ 蛋白表达检测: 采用免疫组织化学二步法检测。取手术组癌组织和切缘正常组织, 取保守组穿刺活检组织, 甲醛固定后石蜡包埋, 切片 (层厚 $4\mu m$)。将石蜡切片经 $65^{\circ}C$ 烤制 2h 后脱蜡, 磷酸盐缓冲液高温高压修复 15min, 过氧化氢溶液阻断过氧化物 10min。再滴加一抗工作液在 $4^{\circ}C$ 条件下孵育过夜, 再滴加二抗工作液、链霉卵白素工作液、二氨基联苯胺显色液, 均孵育 10min。苏木精复染, 盐酸乙醇分化, 稀氨水返蓝, 二甲苯透明, 中性树胶封固, 以磷酸盐缓冲液为阴性对照。由二位病理医师采用双盲法阅片, 随机选取 5 个视野, 根据染色强度和着色比例进行综合评分^[13], 染色强弱计分标准如下: 无染色记为 0 分, 弱染色记

为1分,强染色记为2分;着色比例计分标准如下:
 $\leq 10\%$ 记为0分, $> 10\%$ 且 $\leq 25\%$ 记为1分, $> 25\%$ 且 $\leq 50\%$ 记为2分, $> 50\%$ 且 $\leq 75\%$ 记为3分, $> 75\%$ 记为4分;将上述两者得分相乘,0~4分记为阴性,5~12分记为阳性。

1.3.3 随访:用门诊复查或电话沟通方式随访三年,将死亡患者记为死亡组($n=20$),将生存患者记为生存组($n=108$)。

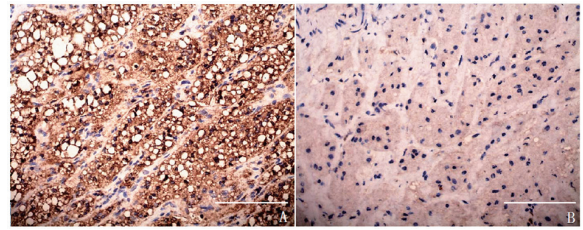
1.4 统计学分析 将SPSS25.0软件作为统计学工具,计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数数据以“%”描述,用Pearson χ^2 检验;Kaplan-Meier法分析肾癌患者三年内生存情况,采用Log-Rank检验生存差异;用COX回归模型分析肾癌患者三年内死亡的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织和切缘正常组织 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达率比较 见图1, 2。肾癌患者中共有3例失访,1例死于急性心肌梗死,均剔除本研究。手术组癌组织 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达率分别为53.45% (31/58), 48.28% (28/58), 均高于切缘组织的22.41% (13/58), 17.24% (10/58), 差异有统计学意义($\chi^2=11.864$, $P=0.001$; $\chi^2=12.680$, $P=0.000$);穿刺活检癌组织 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达率分别为77.14% (54/70), 62.86% (44/70)。

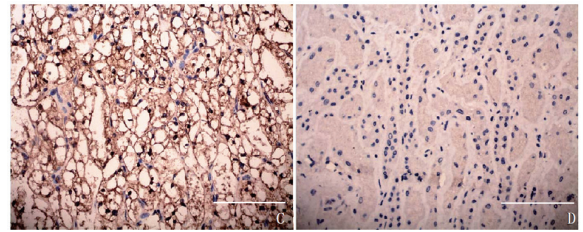
表1 不同临床病理特征肾癌患者癌组织 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达率比较 [$n=128$, $n(\%)$]

类别	n	YAP1 蛋白阳性表达率	χ^2	P	TAZ 蛋白阳性表达率	χ^2	P
性别							
男	91	60 (65.93)	0.031	0.859	53 (58.24)	0.507	0.476
女	37	25 (67.57)			19 (51.35)		
年龄(岁)							
< 60	68	37 (54.41)	1.046	0.306	36 (52.94)	0.645	0.422
≥ 60	60	38 (63.33)			36 (60.00)		
病理类型							
透明细胞癌	124	82 (66.13)	0.526	0.478	69 (55.65)	1.415	0.202
集合管癌	1	1 (100.00)			1 (100.00)		
乳头状细胞癌	3	2 (66.67)			2 (66.67)		
临床分期							
I~II期	46	23 (50.00)	8.664	0.003	19 (41.30)	6.518	0.011
III~IV期	82	62 (75.61)			53 (64.63)		
组织学分级							
I~II级	92	50 (54.35)	21.321	0.000	39 (42.39)	25.529	0.000
III~IV级	36	35 (97.22)			33 (91.67)		
副肿瘤综合征							
有	28	26 (92.86)	11.240	0.001	27 (96.43)	23.510	0.000
无	100	59 (59.00)			45 (45.00)		
远处转移							
有	20	20 (100.00)	11.991	0.001	20 (100.00)	18.436	0.000
无	108	65 (60.19)			52 (48.15)		
伴下腔静脉癌栓							
有	37	34 (91.89)	15.153	0.000	33 (89.19)	22.945	0.000
无	91	51 (56.04)			39 (42.86)		



A. 癌组织阳性表达; B. 切缘正常组织阴性表达。

图1 手术组免疫组化法 YAP1 蛋白表达 ($\times 200$, 刻度尺: 50 μm)



C. 癌组织阳性表达; D. 切缘正常组织阴性表达。

图2 手术组免疫组化法 TAZ 蛋白表达 ($\times 200$, 刻度尺: 50 μm)

2.2 不同临床病理特征肾癌患者癌组织 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达率比较 见表1。不同临床分期、组织学分级、有无副肿瘤综合征、有无远处转移、是否伴下腔静脉癌栓患者的癌组织 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达率比较, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 不同性别、年龄、病理类型患者 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达率比较, 差异均无统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.3 癌组织 YAP1, TAZ 蛋白表达的生存分析 见图3、图4。128例肾癌患者中三年内有20例死亡, 三年内死亡率为15.63% (20/128)。癌组织 YAP1 蛋白阳性表达和阴性表达的肾癌患者三年内生存率分别为76.47% (65/85) 和100.00% (43/43), 差异有统计学意义 ($\chi^2=10.273$, $P=0.001$); 癌组织 TAZ 蛋白阳性表达和阴性表达的肾癌患者三年内生存率分别为73.61% (53/72) 和98.21% (55/56), 差异有统计学意义 ($\chi^2=12.657$, $P=0.000$)。

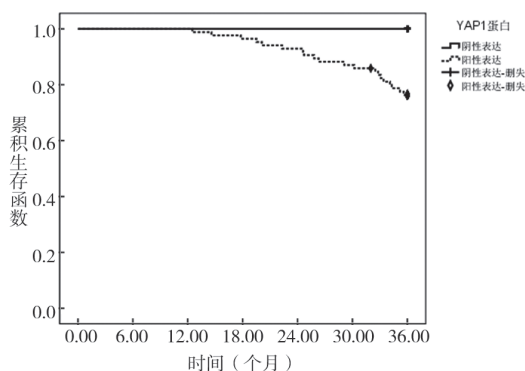


图3 YAP1 蛋白不同表达肾癌患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

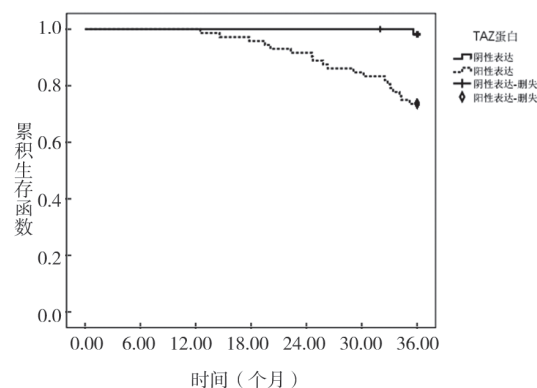


图4 TAZ 蛋白不同表达肾癌患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

2.4 肾癌患者三年内死亡与生存患者的一般资料比较 见表2。三年内死亡组的临床分期 III ~ IV 期、组织学 III ~ IV 级、有副肿瘤综合征、有远处转移、伴下腔静脉癌栓、癌组织 YAP1 蛋白阳性表达、癌组织 TAZ 蛋白阳性表达占比均高于生存组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表2 三年内死亡组与生存组的一般资料比较 [n (%)]

类别	死亡组 (n=20)	生存组 (n=108)	χ^2	P
性别				
男	15 (75.00)	76 (70.37)	0.176	0.675
女	5 (25.00)	32 (29.63)		
年龄 (岁)				
< 60	9 (45.00)	59 (54.63)	0.628	0.428
≥ 60	11 (55.00)	49 (45.37)		
病理类型				
透明细胞癌	18 (90.00)	106 (98.15)	2.917	0.068
集合管细胞癌	0 (0.00)	1 (0.93)		
乳头状细胞癌	2 (10.00)	1 (0.93)		
临床分期				
I ~ II 期	3 (15.00)	43 (39.81)	4.514	0.034
III ~ IV 期	17 (85.00)	65 (60.19)		
组织学分级				
I ~ II 级	9 (45.00)	83 (76.85)	8.469	0.004
III ~ IV 级	11 (55.00)	25 (23.15)		
副肿瘤综合征				
有	11 (55.00)	17 (15.74)	15.219	< 0.001
无	9 (45.00)	91 (84.26)		
远处转移				
有	12 (60.00)	8 (7.14)	35.405	< 0.001
无	8 (40.00)	100 (92.86)		
伴下腔静脉癌栓				
有	19 (95.00)	18 (16.67)	50.386	< 0.001
无	1 (5.00)	90 (83.33)		
癌组织 YAP1 蛋白表达				
阳性	20 (100.00)	65 (60.19)	11.991	0.001
阴性	0 (0.00)	43 (39.81)		
癌组织 TAZ 蛋白表达				
阳性	19 (95.00)	53 (49.07)	14.463	< 0.001
阴性	1 (5.00)	55 (50.93)		

2.5 肾癌患者三年内死亡的危险因素分析 见表3、表4。将三年内死亡或生存作为因变量,将临床分期、组织学分级、副肿瘤综合征、远处转移、伴下腔静脉癌栓、癌组织 YAP1 蛋白表达、癌组织 TAZ 蛋白表达作为自变量,分别纳入 COX 回归分析,结果显示临床分期 III ~ IV 期、组织学 III ~ IV 级、有副肿瘤综合征、有远处转移、伴下腔静脉癌栓、癌组织 YAP1 蛋白阳性表达、癌组织 TAZ 蛋白阳性表达均与三年内死亡有关(均 $P < 0.05$)。将三年内死亡或生存作为因变量,将临床分期、组织学分级、副肿瘤综合征、远处转移、伴下腔静脉癌栓、癌组织 YAP1 蛋白表达、癌组织 TAZ 蛋白表达作为自变量,一并纳入 COX 回归分析,结果显示临床分期 III ~ IV 期、组织学 III ~ IV 级、有副肿

表 4 肾癌患者三年内死亡的 COX 回归分析

变量	COX 单因素分析			COX 多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
临床分期 III ~ IV 期	3.582	3.307 ~ 4.445	0.011	3.550	3.214 ~ 4.296	0.016
组织学分级 III ~ IV 级	5.370	4.709 ~ 5.896	0.003	5.382	4.887 ~ 5.915	0.001
有副肿瘤综合征	4.245	4.102 ~ 4.885	0.010	4.267	4.036 ~ 4.874	0.012
有远处转移	7.338	6.897 ~ 8.204	0.005	7.330	6.998 ~ 8.047	0.003
伴下腔静脉癌栓	6.496	5.453 ~ 6.753	0.004	6.508	5.872 ~ 6.954	0.005
癌组织 YAP1 蛋白阳性表达	7.769	7.351 ~ 8.302	0.001	7.877	7.213 ~ 8.415	0.001
癌组织 TAZ 蛋白阳性表达	5.745	5.442 ~ 6.114	0.008	5.760	5.204 ~ 6.016	0.007

3 讨论

肾癌的发生是多因素共同作用的结果,可能与遗传、吸烟、肥胖、高血压及抗高血压治疗等有关^[14-16]。目前已有报道^[17-18]证实 YAP1, TAZ 蛋白高表达与肾癌的发生和进展有关,其或可用于肾癌远期生存的预测。既往关于蛋白表达对肾癌预后的预测作用鲜有报道。本研究主要从分子生物学角度分析与肾癌发生有关的蛋白 YAP1 和 TAZ 阳性表达与远期生存的关系,以期为肾癌患者远期生存的预测及靶向治疗的研究提供参考。

本研究结果显示肾癌患者三年内死亡率为 15.63%,略低于徐明彬等^[19]报道的 19.05%,但远高于王强等^[20]报道的 5.2%,且患者的生存率远低于指南中报道的 pT1a 期五年生存率(90%以上)^[21],可能与所选样本量偏少、病情差异等有关。本研究结果与上述报道均提示积极探寻影响肾癌患者远期生存率的因素及其分子机制十分关键。本研究发现肾癌组织中 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达率高于切缘正常组织,进一步分析显示临床分期、组织学分级、有副肿瘤综合征、有远处转移、伴下腔静脉癌栓均与肾癌组织 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达有关,

瘤综合征、有远处转移、伴下腔静脉癌栓、癌组织 YAP1 蛋白阳性表达、癌组织 TAZ 蛋白阳性表达均是三年内死亡的危险因素(均 $P < 0.05$)。

表 3 赋值情况

变量	赋值
临床分期	I ~ II 期=0, III ~ IV 期=1
组织学分级	I ~ II 级=0, III ~ IV 级=1
副肿瘤综合征	无=0, 有=1
远处转移	无=0, 有=1
伴下腔静脉癌栓	无=0, 有=1
癌组织 YAP1 蛋白表达	阴性=0, 阳性=1
癌组织 TAZ 蛋白表达	阴性=0, 阳性=1

提示肾癌组织 YAP1, TAZ 蛋白表达与肾癌进展有关,可能通过参与淋巴结转移、肌层浸润、分化程度、远处转移影响预后。本研究还发现,癌组织 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达均是肾癌患者三年内死亡的危险因素,提示癌组织 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达可能预示着肾癌患者远期死亡风险高,可指导临床医师评价肾癌患者远期死亡风险,或可指导做出预后管理决策。

NGUYEN 等^[22]研究显示, YAP1, TAZ 蛋白能够参与癌细胞的分化成熟过程,增强癌细胞的黏附和浸润能力, YAP1, TAZ 蛋白阳性表达与肿瘤的临床分期、分化程度、发生淋巴结转移等均密切相关。另有研究显示 YAP1 和 TAZ 能够促进癌细胞的增殖、黏附及侵袭^[23]。本研究结果与上述报道相符,再次印证了肾癌组织 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达影响。本研究还显示,临床分期 III ~ IV 期、组织学分级 III ~ IV 级、有副肿瘤综合征、有远处转移、伴下腔静脉癌栓均是肾癌患者三年内死亡的危险因素,与既往相关报道一致^[24-26]。此外有研究显示^[27],肾癌的组织学类型与患者的预后相关,本研究结果与上述报道不符,可能与患者的随访时间、

抗肿瘤方案及依从性不同等有关。

但是本研究还存在一定不足：①受目前条件限制本研究所选病例数少，且受病例选取时间的限制本研究未对患者进行五年甚至十年的远期随访及分析，后续应扩大检测样本量，延长病例随访时间，探讨上述问题，为研发肾癌靶向生物制剂提供理论依据；②关于 YAP1, TAZ 蛋白高表达影响肾癌患者生存的具体分子机制尚不清楚，后续仍有待深入探讨。

综上所述，肾癌组织中 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达率高于切缘正常组织，且 YAP1, TAZ 蛋白高表达与临床病理特征及远期生存有关。本研究的创新之处在于发现了 YAP1, TAZ 蛋白阳性表达与肾癌患者三年死亡率等均有关，可指导临床干预以降低肾癌患者的远期死亡率，同时也为肾癌靶向治疗的研究提供了新方向。

参考文献：

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] 王昱政, 胡樱. 1992 ~ 2016 年中国肾癌死亡趋势的年龄 - 时期 - 队列分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(3):508-512.
WANG Yuzheng, HU Ying. Age-period-cohort analysis on Kidney cancer mortality trend in China, 1992-2016 [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2021, 42(3):508-512.
- [3] MA Shenghong, MENG Zhipeng, CHEN Rui, et al. The hippo pathway: biology and pathophysiology[J]. Annual Review of Biochemistry, 2019, 88(12): 577-604.
- [4] LEE Y, FINCH-EDMONDSON M, COGNART H, et al. Common and unique transcription signatures of YAP and TAZ in gastric cancer cells[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(12): 3667.
- [5] ZHANG Shihao, ZHOU Dawang. Role of the transcriptional coactivators YAP/TAZ in liver cancer[J]. Current Opinion in Cell Biology, 2019, 61(10): 64-71.
- [6] SANTORO R, ZANOTTO M, SIMIONATO F, et al. Modulating TAK1 expression inhibits YAP and TAZ oncogenic functions in pancreatic cancer[J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2020, 19(1): 247-257.
- [7] WANG Xiaojun, OU Hui, ZHOU Liangfen, et al. Long non-coding RNA LUCAT1 promotes the progression of clear cell renal cell carcinoma via the microRNA-375/YAP1 axis[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 22(1): 754.
- [8] CHEN Pingfeng, DUAN Youjun, LU Xinsheng, et al. RB1CC1 functions as a tumor-suppressing gene in renal cell carcinoma via suppression of PYK2 activity and disruption of TAZ-mediated PDL1 transcription activation[J]. Cancer Immunology, Immunotherapy: CII, 2021, 70(11): 3261-3275.
- [9] 郑振东. NCCN 肾癌指南 2015.V.3 版更新解读 [J]. 浙江医学, 2015, 37(5): 353, 356.
ZHENG Zhendong. NCCN guidelines for renal cancer 2015 5. Interpretation of version 3 Update[J]. Zhejiang Medical Journal, 2015, 37(5):353, 356.
- [10] DUNNICK N R. Renal cell carcinoma: staging and surveillance[J]. Abdominal Radiology (New York), 2016, 41(6): 1079-1085.
- [11] DELAHUNT B, EBLE J N, EGEVAD L, et al. Grading of renal cell carcinoma[J]. Histopathology, 2019, 74(1): 4-17.
- [12] CSCO 肾癌专家委员会. 中国肾癌诊治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 147-151.
CSCO Expert Committee on Renal Cancer. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of renal cell carcinoma[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2013:147-151.
- [13] 高级卫生专业技术资格考试指导用书委员会, 中华医学会组织. 病理学高级教程 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2015: 189-201.
Senior Health Professional Technical Qualification Examination Guidance Committee, Chinese Medical Association. Advanced course of pathology [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2015:189-201.
- [14] LJUNGBERG B, ALBIGES L, ABU-GHANEM Y A, et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update[J]. European Urology, 2019, 75(5): 799-810.
- [15] 张明威, 陈阳, 王静, 等. 肾细胞癌患者癌组织和血清微囊泡 miR-378 表达水平的临床应用价值研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2): 1-5, 11.
ZHANG Mingwei, CHEN Yang, WANG Jing, et al. Clinical value of miR-378 expression levels in tumor tissue and serum extracellular vesicles for renal cell carcinoma patients and its function prediction[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(2):1-5, 11.
- [16] GRAY R E, HARRIS G T. Renal cell carcinoma: diagnosis and management[J]. American Family Physician, 2019, 99(3): 179-184.
- [17] WHITE S M, MURAKAMI S, YI Chunling. The complex entanglement of Hippo-Yap/Taz signaling in tumor immunity[J]. Oncogene, 2019, 38(16): 2899-2909.
- [18] YANG W H, LIN C C, WU Janli, et al. The hippo pathway effector YAP promotes ferroptosis via the E3 ligase SKP2[J]. Molecular Cancer Research, 2021, 19(6): 1005-1014.
- [19] 徐明彬, 赵雨桐, 黎承杨, 等. 术前外周血淋巴细胞与单核细胞比值和清蛋白在肾透明细胞癌预后评估中的价值 [J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(11): 887-898.
XU Mingbin, ZHAO Yutong, LI Chengyang, et al. Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio and serum albumin in patients with clear cell renal cell carcinoma [J]. China Oncology, 2019, 29(11):887-898.

(下转第 51 页)

- Overview of PAX gene family: analysis of human tissue-specific variant expression and involvement in human disease[J]. *Human Genetics*, 2021, 140(3): 381-400.
- [12] LIANG H, LI G L, LIU J, et al. The application value of PAX1 and ZNF582 gene methylation in high grade intraepithelial lesion and cervical cancer[J]. *Clinical and Translational Oncology*, 2021, 23(2): 283-288.
- [13] 黄勉, 林珺, 沈张, 等. PAX1 基因甲基化用于子宫颈癌临床价值探讨[J]. *福建医药杂志*, 2020, 42(3): 3-8.
HUANG Mian, LIN Jun, SHEN Zhang, et al. Clinical application value of methylated PAX1 gene in cervical cancer[J]. *Fujian Medicine Journal*, 2020, 42(3): 3-8.
- [14] LI Bijun, GUO Ruixia, LAI Tianjiao, et al. The application of PAX1 methylation detection and HPV E6/E7 mRNA detection in cervical cancer screening[J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2021, 47(8): 2720-2728.
- [15] AHMAD A, STROHBUECKER S, TUFARELLI C, et al. Expression of a SOX1 overlapping transcript in neural differentiation and cancer models[J]. *Cellular & Molecular Life Sciences*, 2017, 74(22): 4245-4258.
- [16] CHUNG H H, KUO C C, HSIAO C W, et al. A novel prognostic DNA methylation panel for colorectal cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(19):4672.
- [17] 张良, 周进学, 肖腾, 等. 肝细胞癌患者血清中 SOX1 和 VIM 启动子的甲基化检测及其临床意义[J]. *癌症进展*, 2018, 16(11): 1419-1423.
ZHANG Liang, ZHOU Jinxue, Xiao Teng, et al. Methylation of SOX1 and VIM promoters in serum of patients with hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. *Oncology Progress*, 2018, 16(11):1419-1423.
- [18] ROGERI C D, SILVEIRA H, CAUSIN R L, et al. Methylation of the hsa-miR-124, SOX1, TERT, and LMX1A genes as biomarkers for precursor lesions in cervical cancer[J]. *Gynecologic Oncology*, 2018, 150(3): 545-551.
- [19] ZHAO Zitong, ZHANG Xiaoye, ZHAO Xueheng, et al. SOX1 and PAX1 are hypermethylated in cervical adenocarcinoma and associated with better prognosis[J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020: 3981529.
- [20] JEZIORSKA D M, MURRAY R J S, GOBBI M, et al. DNA methylation of intragenic CpG islands depends on their transcriptional activity during differentiation and disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(36): E7526-E7535.

收稿日期: 2022-06-20

修回日期: 2022-10-13

(上接第6页)

- [20] 王强, 王保军, 李晓利, 等. 肾癌的临床、病理特征及预后: 单中心 4 167 例资料分析[J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(8): 666-670.
WANG Qiang, WANG Baojun, LI Xiaoli, et al. Clinical, pathological features and prognosis of renal carcinoma: A single-center analysis of 4 167 cases [J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2019, 44(8):666-670.
- [21] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肾癌诊疗指南-2019[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 14-16.
Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology .Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for diagnosis and treatment of renal cancer 2019[M]. Beijing. People's Health Publishing House, 2019:14-16.
- [22] NGUYEN C D K, YI Chunling. YAP/TAZ signaling and resistance to cancer therapy[J]. *Trends in Cancer*, 2019, 5(5): 283-296.
- [23] ZANCONATO F, CORDENONSI M, PICCOLO S. YAP and TAZ: a signalling hub of the tumour microenvironment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(8):454-464.
- [24] 王晓琴, 高慧, 刘静静, 等. 索拉菲尼与舒尼替尼对转移性肾细胞癌患者的近远期疗效及预后影响因素分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2019, 26(12): 1467-1470.
WANG Xiaoqin, GAO Hui, LIU Jingjing, et al. Short-and long-term efficacy of sorafenib and sunitinib for metastatic renal cell carcinoma and the factors influencing the prognosis[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation*, 2019, 26(12):1467-1470.
- [25] 邵彦翔, 窦卫超, 胡旭, 等. 肾细胞癌不同病理组织亚型与预后的关系 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2021, 42(2): 89-96.
SHAO Yanxiang, DOU Weichao, HU Xu, et al. Comparison of the prognosis of subgroup of renal cell carcinoma of different pathological types [J]. *Chinese Journal of Urology*, 2021, 42(2):89-96.
- [26] SHAO Yanxiang, XIONG Sanchao, SUN Guangxi, et al. Prognostic analysis of postoperative clinically nonmetastatic renal cell carcinoma[J]. *Cancer Medicine*, 2020, 9(3): 959-970.
- [27] 刘峰, 蔡孟会, 葛天宇, 等. 转移性肾癌患者的预后影响因素分析 [J]. *生物技术*, 2020, 30(5): 495-503.
LIU Feng, CAI Menghui, GE Tianyu, et al. Analysis of factors affecting the prognosis of patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Biotechnology*, 2020, 30(5):495-503.

收稿日期: 2022-06-10

修回日期: 2022-07-26