

宫颈脱落细胞中 PAX1 和 SOX1 基因甲基化对宫颈癌 实验诊断的临床研究

湛媛媛¹, 李 静²

(1. 阜阳市临泉县人民医院妇产科, 安徽阜阳 230022; 2. 西安高新医院产科; 西安 710075)

摘要: 目的 检测宫颈脱落细胞中配对盒家族基因 1 (paired box 1, PAX1) 和性别决定区域 Y 盒蛋白 1 (sex determining region Y box 1, SOX1) 甲基化的状态及表达水平, 并分析其对宫颈病变及宫颈癌 (cervical cancer, CC) 的诊断价值。方法 前瞻性选取 2019 年 1 月~2021 年 12 月在阜阳市临泉县人民医院经病理检查确诊的 58 例宫颈癌患者为宫颈癌 (CC) 组, 35 例高级别鳞状上皮内病变 (high-grade squamous intraepithelial lesions, H-SIL) 患者为 H-SIL 组, 33 例低级别鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesions, L-SIL) 患者为 L-SIL 组, 50 例同期行健康体检的正常人群为 Control 组。分别取其宫颈脱落细胞, 采用甲基化特异性实时定量 PCR 检测所有研究对象宫颈细胞中 PAX1 和 SOX1 甲基化状态和甲基化水平, 并分析其甲基化状态与宫颈癌患者临床病理参数之间的关系。根据甲基化水平绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 根据曲线下面积 (area under curve, AUC) 分析 PAX1 和 SOX1 甲基化水平对宫颈病变及宫颈癌的诊断价值。结果 L-SIL 组患者 PAX1 和 SOX1 基因甲基化发生率分别为 27.3% 和 21.2%, H-SIL 组患者 PAX1 和 SOX1 基因甲基化发生率分别为 34.3% 和 25.7%, CC 组患者 PAX1 和 SOX1 基因甲基化发生率分别为 82.8% 和 77.6%, 显著高于 Control 组 (0.0%, 4.0%), 差异均有统计学意义 ($F=53.805, 46.228$, 均 $P < 0.001$)。Control 组、L-SIL 组、H-SIL 组和 CC 组患者 PAX1 基因甲基化水平分别为 $1.86 \pm 0.64, 1.55 \pm 0.28, 1.46 \pm 0.30$ 和 0.98 ± 0.21 , SOX1 基因甲基化水平分别为 $1.57 \pm 0.35, 1.22 \pm 0.39, 1.13 \pm 0.22$ 和 0.82 ± 0.17 , 各组间差异均有统计学意义 ($F=5.230, 4.764$, 均 $P < 0.05$)。PAX1 和 SOX1 基因甲基化状态均与淋巴结转移有明显相关性, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.125, 5.428$, 均 $P < 0.05$), 与年龄、肿瘤大小、临床分期、组织学类型、分化程度及 WHO 病理分级等无相关性, 差异均无统计学意义 ($\chi^2=0.168-2.968$, 均 $P > 0.05$)。PAX1 甲基化水平诊断 L-SIL, H-SIL 和 CC 时对应 AUC 分别为 0.645, 0.703 和 0.917, SOX1 甲基化水平诊断 L-SIL, H-SIL 和 CC 时对应 AUC 分别为 0.604, 0.689 和 0.850。结论 宫颈脱落细胞中 PAX1 和 SOX1 基因甲基化状态与宫颈癌患者淋巴结转移有关, 且其甲基化水平对宫颈癌具有较高的诊断价值。

关键词: 宫颈癌; 配对盒家族基因 1; 性别决定区域 Y 盒蛋白 1; 基因甲基化

中图分类号: R737.33; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 06-046-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.009

Clinical Study of PAX1 and SOX1 Gene Methylation in Cervical Exfoliated Cells for Experimental Diagnosis of Cervical Cancer

CHEN Yuan-yuan¹, LI Jing²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Fuyang Linquan People's Hospital, Anhui Fuyang 230022, China;
2. Department of Obstetrics, Xi'an High-Tech Hospital, Xi'an 710075, China)

Abstract: Objective To detect the methylation status and expression level of paired box 1 (PAX1) and sex determining region Y box 1 (SOX1) in cervical exfoliated cells, and analyze their diagnostic value for cervical lesions and cervical cancer (CC). **Methods** A total of 58 patients with cervical cancer diagnosed by pathological examination in Linquan County People's Hospital from January 2019 to December 2021 were prospectively selected as cervical cancer (CC) group, 35 patients with high-grade squamous intraepithelial lesions were selected as the H-SIL group, and 33 patients with low-grade squamous intraepithelial lesions were in the L-SIL group, and 50 patients who underwent physical examination during the same period were in the control group. Methylation-specific real-time quantitative PCR was used to detect the methylation status and methylation level of PAX1 and SOX1 in cervical cells of all subjects. Analyzed the relationship between its methylation status and clinicopathological parameters of cervical cancer patients, and used COX risk regression model to determine the independent risk factors for prognosis. Draw receiver operating characteristic curve (ROC curve) according to methylation levels, and analyzed the diagnostic

作者简介: 湛媛媛 (1979-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 临床医学、妇产科学; E-mail: jim652kbl@163.com。

通讯作者: 李静 (1978-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 妇产科学; E-mail: super_jing1978@yeah.net。

value of PAX1 and SOX1 methylation levels in cervical lesions and cervical cancer according to the area under the curve AUC.

Results The methylation rates of PAX1 and SOX1 genes were 27.3% and 21.2% in the L-SIL group, 34.3% and 25.7% in the H-SIL group, and 82.8%, 77.6% in the CC group, which were significantly higher than those in the control groups (0.0%, 4.0%), the differences were statistically significant ($F=53.805, 46.228, \text{all } P < 0.001$). The methylation levels of PAX1 gene in the control group, L-SIL group, H-SIL group and CC group were $1.86 \pm 0.64, 1.55 \pm 0.28, 1.46 \pm 0.30$ and 0.98 ± 0.21 , respectively. SOX1 gene methylation levels were $1.57 \pm 0.35, 1.22 \pm 0.39, 1.13 \pm 0.22$ and 0.82 ± 0.17 , and the difference between the groups were statistically significant ($F=5.230, 4.764, \text{all } P < 0.05$). The methylation status of PAX1 and SOX1 genes were significantly correlated with lymph node metastasis ($\chi^2=4.125, 5.428, P < 0.05$), but there was no significant difference with age, tumor size, clinical stage, histological type, degree of differentiation and WHO pathological grade ($\chi^2=0.168\sim 2.968, \text{all } P > 0.05$). The results of the ROC curve showed that The corresponding AUCs of PAX1 methylation levels in the diagnosis of L-SIL, H-SIL and CC were 0.645, 0.703 and 0.917, respectively, and the corresponding AUCs of SOX1 methylation levels in the diagnosis of L-SIL, H-SIL and CC were 0.604, 0.689 and 0.850, respectively.

Conclusion The methylation status of PAX1 and SOX1 genes in cervical exfoliated cells was related to lymph node metastasis in cervical cancer patients, and their methylation levels have high diagnostic sensitivity and specificity for cervical cancer.

Keywords: cervical cancer; PAX1; SOX1; gene methylation.

宫颈癌是女性常见的一种恶性肿瘤,其发病率仅次于乳腺癌,位女性多发肿瘤第二位,严重威胁着女性的生命健康^[1-2]。目前宫颈癌筛查项目中液基薄层细胞检测(thin-layer cytological test, TCT)和人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)检查是早期宫颈癌筛查的最有效手段。其中TCT检查虽然有较高的特异度,但敏感度却只有40%~70%,容易造成较高的假阴性,联合HPV检测后对其灵敏度有一定的提高,但对宫颈上皮内瘤变2级(cervical intraepithelial neoplasia grade 2, CIN2)以下的患者特异度仍较低^[3]。因此,筛选可以评估宫颈病变的潜在分子标志物,建立一个安全有效的宫颈癌筛查体系对于宫颈癌的早期诊断和预防具有重要意义。随着分子检测技术的快速发展,表观遗传学在肿瘤的发病机制中被发现,其中DNA甲基化作为最早发现的表观遗传标记,对多种生物过程至关重要^[4]。配对盒家族1(paired box1, PAX1)基因作为配对盒家族中的一员,是一种重要的转录调控因子,在胸腺、脊髓、甲状腺及配套骨骼组织的发育中发挥重要的调控作用^[5]。此前有研究表明,PAX1的高甲基化水平与女性宫颈肿瘤的严重程度相关,已被提议作为宫颈癌检测的潜在生物标志物^[6]。性别决定区域Y盒蛋白1(Sex determining region Y box1, SOX1)基因是最早在外胚层细胞中表达的转录因子之一,已有研究证实SOX1甲基化可以高灵敏度和特异度区分高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesions, H-SIL)和正常宫颈^[7]。以前期报道为基础,本研究进一步探讨了PAX1和SOX1基因甲基化与宫颈癌临床病理参数之间的关系,并比较两种基因甲基化水平在鳞状上皮内病变与早期宫颈癌中的诊断价值,以期为宫颈癌的临床诊断提供一定的参考

依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 前瞻性纳入2019年1月~2021年12月在阜阳市临泉县人民医院经病理检查确诊的58例宫颈癌患者为宫颈癌(CC)组,平均年龄 59.3 ± 4.7 岁,平均身高 160.7 ± 7.2 cm,平均体重 60.2 ± 4.3 kg,初次性生活年龄 20.4 ± 2.1 岁,性伴人数1人,平均生育次数2次,家族遗传5例(8.6%)。35例高级别鳞状上皮内病变患者为H-SIL组,平均年龄 57.8 ± 5.6 岁,平均身高 158.8 ± 8.5 cm,平均体重 59.4 ± 6.5 kg,初次性生活年龄 21.2 ± 2.3 岁,性伴人数1人,平均生育次数2次,家族遗传3例(8.6%)。33例低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesions, L-SIL)患者为L-SIL组,平均年龄 60.2 ± 3.8 岁,平均身高 159.5 ± 7.8 cm,平均体重 60.7 ± 4.8 kg,初次性生活年龄 20.8 ± 1.5 岁,性伴人数1人,平均生育次数2次,家族遗传2例(6.1%)。另选取同期在本院进行健康体检的50例正常人群作为Control组,平均年龄 58.8 ± 5.2 岁,平均身高 160.5 ± 8.2 cm,平均体重 59.6 ± 5.6 kg,初次性生活年龄 21.5 ± 1.7 岁,性伴人数1人,平均生育次数2次,家族遗传4例(8.0%)。四组患者在年龄、身高、体重、初次性生活年龄、性伴人数、平均生育次数、家族遗传等一般资料比较中,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:①所有患者符合《宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南》中的诊断标准^[8];②经活检或阴道镜检分别确诊为宫颈癌、高级别鳞状上皮内病变患者、低级别鳞状上皮内病变患者以及正常或炎症者;③患者确诊前未接受放化疗或使用激素类药物进行抗肿瘤治疗等;④临床资料完整者;⑤本研

究经本院伦理委员会审核批准后进行,所有研究对象均知情并签署同意书。排除标准:①患有自身免疫性疾病或服用免疫抑制剂;②妊娠状态或产后8周内;③已接种宫颈癌疫苗者;④并发其他恶性肿瘤者。

1.2 仪器与试剂 DNA提取试剂盒(德国 Qiagen),重亚硫酸盐转化试剂盒(北京百奥莱博科技有限公司),PAX1和SOX1基因甲基化特异性PCR扩增试剂盒(上海哈林生物科技有限公司),荧光定量PCR仪(瑞士 Roche公司),引物序列由上海生物工程股份有限公司设计合成。

1.3 方法

1.3.1 标本采集:取材时间避开经期,取材前24 h不上药、不清洗、不过性生活,取病人的膀胱截石位,用棉签拭去多余阴道分泌物,将宫颈细胞取样刷插入子宫颈管内,向前抵住采样器,并绕同一方向转动5~8周,将取样刷立即放入配套的保存液中,拧紧盖子并标记好患者信息。

1.3.2 PAX1和SOX1基因甲基化检测:将上述保存液中的样本转移至1.5 ml离心管中,10 000 r/min离心5 min,收集宫颈脱落细胞,然后根据核酸提取试剂盒说明书提取宫颈脱落细胞中的DNA,为防止DNA降解,应将其保存至-15℃以下。采用重亚硫酸盐对DNA进行转化处理,使DNA暴露在碱性条件下,并与其试剂发生萃取反应,将DNA与载体分离洗脱;将转化后的DNA样本经甲基化PCR扩增试剂盒进行扩增,扩增体系为20 μl(DNA样本1 μl,上下游引物各0.5 μl,内参基因上下游引物各0.5 μl,检测基因和内参基因探针各0.8 μl,2×Premix Type 10 μl,50×Rox ReferenceB Dye II 0.2 μl,ddH₂O 5.2 μl)。反应条件为95℃预变性5 min,95℃变性30 s,60℃退火30 s,72℃延伸45 s,共进行35个循环。反应结束后通过Light Cycler 480仪器检测PAX1和SOX1基因和内

参基因ACTB的C_p值,并计算 $\Delta C_p = (C_{p_{\text{样本}}} - C_{p_{\text{内参}}})$ 。甲基化的判断标准:若 $\Delta C_p \leq 9$ 为阳性,若 $\Delta C_p > 9$ 或FAM C_p无法测定为阴性。将PCR扩增反应体系在120 V恒压下进行琼脂糖凝胶电泳,待电泳条带跑至胶板2/3时即可停止(约30 min),取出胶片,用凝胶成像仪拍照保存,用Image J软件计算其灰度值,以ACTB为内参计算PAX1和SOX1基因甲基化相对水平,甲基化特异性PCR引物设计见表1。

表1 PAX1和SOX1基因甲基化特异性PCR引物

基因名称	引物序列(5'-3')
PAX1	F: 5'-TATTTTGGGTTTGGGTCGC-3'
	R: 5'-CCCGAAAACCGAAAACCG-3'
SOX1	F: 5'-GCGTTTTTTTTTTTCGTTATTGGC-3'
	R: 5'-CGCGCTATCTCGTCTCTCTACG-3'
ACTB	F: 5'-TGGCTCTAACAGTCCGCTAG-3'
	R: 5'-AGTGGCAGCTGGACATCCG-3'

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验,多组间比较采用方差分析;根据甲基化水平分别绘制ROC曲线,计算AUC值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组患者PAX1和SOX1基因甲基化情况比较 见表2。PCR结果显示,L-SIL组、H-SIL组及CC组患者的PAX1和SOX1基因甲基化发生率较Control组呈上升趋势,差异有统计学意义($F=53.805, 46.228$,均 $P < 0.05$),而L-SIL组,H-SIL组及CC组患者宫颈细胞中PAX1和SOX1基因甲基化水平逐渐下降,差异有统计学意义($F=5.230, 4.764$, $P=0.025, 0.031$)。

表2 宫颈病变患者PAX1和SOX1基因甲基化情况比较

分组	n	PAX1基因		SOX1基因	
		甲基化比例	甲基化水平	甲基化比例	甲基化水平
CC组	58	48 (82.8%) ^{abc}	0.98 ± 0.21 ^{abc}	45 (77.6%) ^{abc}	0.82 ± 0.17 ^{abc}
H-SIL组	35	12 (34.3%) ^{ab}	1.46 ± 0.30 ^{ab}	9 (25.7%) ^{ab}	1.13 ± 0.22 ^{ab}
L-SIL组	33	9 (27.3%) ^a	1.55 ± 0.28 ^a	7 (21.2%) ^a	1.22 ± 0.39 ^a
Control组	50	0 (0.0%)	1.86 ± 0.64	2 (4.0%)	1.57 ± 0.35

注:与Control组比较,^a $P < 0.05$,与L-SIL组比较,^b $P < 0.05$,与H-SIL组比较,^c $P < 0.05$ 。

2.2 PAX1和SOX1基因甲基化与宫颈癌患者临床病理参数的关系 见表3。58例宫颈癌患者PAX1和SOX1基因甲基化状态均与淋巴结转移有明显相关性,

差异有统计学意义($P < 0.05$),与年龄、肿瘤大小、临床分期、组织学类型、分化程度及WHO病理分级等无相关性,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 58例宫颈癌患者PAX1和SOX1甲基化与临床病理参数的关系

类别	PAX1				SOX1				
	甲基化 (n=48)	非甲基化 (n=10)	χ^2 值	P 值	甲基化 (n=45)	非甲基化 (n=13)	χ^2 值	P 值	
年龄(岁)	≤45	22	4	0.231	0.442	23	6	0.185	0.577
	>45	26	6			22	7		
肿瘤大小(cm)	≤4	28	5	0.168	0.605	24	8	0.205	0.540
	>4	20	5			21	5		
临床分期	IA或IB1	35	7	2.725	0.116	29	9	2.968	0.108
	IB2或以上	13	3			16	4		
组织学类型	鳞癌	30	6	0.524	0.416	27	8	0.735	0.309
	腺癌	18	4			18	5		
分化程度	低分化	13	3	1.580	0.131	15	4	1.922	0.097
	中分化	28	5			25	6		
	高分化	7	2			5	3		
淋巴结转移	有	10	1	4.125	0.032	8	3	5.428	0.015
	无	38	9			37	10		
WHO 分级	G1	18	6	1.850	0.148	17	8	1.695	0.163
	G2	27	4			24	4		
	G3	3	0			4	1		

2.3 PAX1和SOX1基因甲基化对宫颈癌诊断价值比较 见图1。ROC曲线结果显示，PAX1基因甲基化水平诊断L-SIL，H-SIL和CC时对应AUC分

别为0.645，0.703和0.917，SOX1基因甲基化水平诊断L-SIL，H-SIL和CC时对应AUC分别为0.604，0.689和0.850。

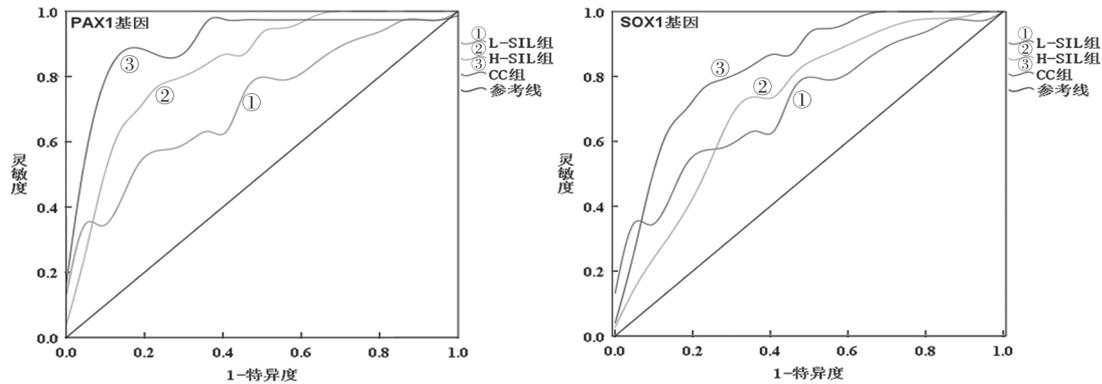


图1 PAX1和SOX1甲基化检测宫颈病变及宫颈癌的ROC曲线

3 讨论

据统计全世界每年有50万宫颈癌新发病例，约25万死亡病例，其早期治愈率可达80%~90%，但发展到后期时其治愈率仅有10%左右，因此，探究宫颈癌的诱因、找寻特异性分子标志物用于宫颈癌的早期诊断，对于女性健康是非常必要的^[9]。前期已有学者通过对宫颈癌病理组织检测发现，某些基因特异性位点出现甲基化可作为宫颈癌早期筛查的重要技术手段^[10]。PAX1基因编码序列特异性DNA结合转录因子，在胚胎发育和人类疾病中起关键作用，参与多种肿瘤的发生进程，调节肿瘤

细胞增殖和迁移^[11]。LIANG等^[12]研究发现，在宫颈癌筛查中，HPV和PAX1检测的敏感度分别为89.23%和86.67%，均保持较高水平，而PAX1检测的特异度和AUC分别为97.18%和0.919，相比之下，HPV检测的特异度和AUC仅为19.10%和0.541，提示在宫颈癌筛查中PAX1基因诊断效果优于HPV。黄勉等^[13]研究显示，筛查宫颈鳞状上皮内病变时，PAX1基因甲基化灵敏度和特异度分别为81.3%和96.6%，明显优于TCT检查，提示在细胞学检查时结合PAX1基因甲基化检测，可作为一种有效的宫颈筛查方法。LI等^[14]探讨发现，对于

宫颈高级别病变和宫颈癌患者,在进行的各种测试中 PAX 基因检测方法的特异度最高(97.30%),其甲基化水平可作为宫颈癌诊断和分类的重要生物标志物。

SOX1 是 SOXB1 转录因子亚组的成员,参与早期胚胎发生、胚胎发育和神经干细胞的维持^[15]。有研究分析显示,SOX1 在结直肠癌组织中高甲基化,并且在 I 期和 II 期结直肠癌患者中观察到 SOX1 甲基化状态对总生存期和无病生存期存在显著影响,可以被认为是结直肠癌患者预后的分子标志物^[16]。张良等^[17]发现,肝癌患者血清中 SOX1 基因启动子甲基化阳性率显著高于健康对照组,其甲基化状态与肝癌患者的包膜侵犯程度、分化程度, TNM 分期及远处转移情况有明显相关性,可作为肝细胞癌分子诊断和病情进展的生物标志物。此外,SOX1 基因甲基化在宫颈癌中也有研究,Rogeri 等^[18]研究了宫颈癌前体病变中基因的甲基化特征,以改进高级别上皮内瘤变的筛查技术,结果在验证中发现,7 个基因呈现出显著不同的甲基化谱,其中 SOX1 基因的甲基化频率显著增加,可能是宫颈癌前体病变的一个有希望的生物标志物。ZHAO 等^[19]研究表明,SOX1 基因甲基化检测宫颈腺癌的特异度和敏感度分别为 91% 和 71%,其与细胞学联合检测时的敏感度和特异度分别为 84% 和 96%,表明 SOX1 基因甲基化检测在宫颈腺癌的诊断中具有较高的应用价值。

本研究结果表明,患者从低级别鳞状上皮内病变向宫颈癌发展过程中,PAX1 和 SOX1 甲基化发生率呈逐渐上升趋势,但其甲基化水平却呈逐渐下降趋势,这一结论可推断 PAX1 和 SOX1 基因启动子甲基化异常,则可导致基因转录发生障碍,从而引起其表达水平下降,这与 JEZIORSKA 等^[20]发现的基因启动子区发生甲基化后,mRNA 表达水平则降低的结果相一致。此外,本研究发现 PAX1 和 SOX1 基因甲基化与淋巴结转移呈明显相关性,该结果在前期研究中还未见报道,提示 PAX1 和 SOX1 基因甲基化状态可作为宫颈癌病情评估的有效分子标志物。根据 PAX1 和 SOX1 甲基化水平绘制 ROC 曲线,结果显示,PAX1 和 SOX1 基因甲基化水平对 L-SIL, H-SIL 和 CC 患者的诊断价值逐渐升高,这说明 PAX1 和 SOX1 甲基化水平可作为鉴别宫颈癌病情进展可能性的重要分子标志物,这一结论与 Li 等^[14]和 ROGERI 等^[18]的研究结果相吻合。但本研究还存在一定的不足,首先纳入的样本数较少,后期可通过扩大样本量进一步证实本结论,其次由于时间限制,未进行随访,后期可通过随访探究 PAX1 和 SOX1 基因与上皮内病变消退及

宫颈癌预后的相关性。

综上所述,PAX1 和 SOX1 基因甲基化与宫颈癌的发生发展密切相关,宫颈癌的甲基化状态与淋巴结转移呈一定相关性,随着患者从鳞状上皮内病变向宫颈癌的演变,PAX1 和 SOX1 基因甲基化水平对其诊断价值也逐渐升高,值得在临床应用中推广。

参考文献:

- [1] 周静,李智,周玉,等. 宫颈癌组织中 Ep-CAM 和 Ki67 的表达及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(6): 24-27.
ZHOU Jing, LI Zhi, ZHOU Yu, et al. Expression and clinic value of Ep-CAM and Ki67 in the cervical carcinoma tissue [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(6): 24-27.
- [2] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview[J]. International Journal of Cancer, 2021, 149(4): 778-789.
- [3] BRUHN L V, ANDERSEN S J, HARIRI J. HPV-testing versus HPV-cytology co-testing to predict the outcome after conization [J]. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2018, 97(6): 758-765.
- [4] JIN Zelin, LIU Yun. DNA methylation in human diseases[J]. Genes & Diseases, 2018, 5(1): 1-8.
- [5] XU Leilei, SHENG Fei, XIA Chao, et al. Genetic variant of PAX1 gene is functionally associated with adolescent idiopathic scoliosis in the Chinese population[J]. Spine(phila-pa 1976), 2018, 43(7):492-496.
- [6] LIU Haifeng, MENG Xia, WANG Jingyi. Real time quantitative methylation detection of PAX1 gene in cervical cancer screening[J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2020, 30(10): 1488-1492.
- [7] ZHANG Lei, YU Jing, HUANG Wenxian, et al. A sensitive and simplified classifier of cervical lesions based on a methylation-specific PCR assay: A Chinese cohort study[J]. Cancer Management and Research, 2020, 12: 2567-2576.
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)[J]. 慢性病学杂志, 2013(6): 401-410.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Guidelines for standardized diagnosis and treatment of cervical cancer and precancerous lesions[J]. Chronic Parthematology Journal, 2013(6): 401-410.
- [9] JOHNSON C A, JAMES D, MARZAN A, et al. Cervical cancer: An overview of pathophysiology and management[J]. Seminars in Oncology Nursing, 2019, 35(2): 166-174.
- [10] Bhat S, Kabekkodu S P, Noronha A, et al. Biological implications and therapeutic significance of DNA methylation regulated genes in cervical cancer[J]. Biochemie, 2017, 121: 298-311.
- [11] THOMPSON B, DAVIDSON E A, LIU Wei, et al.

- 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