

NUSAP1 在膀胱尿路上皮癌组织中表达与淋巴结转移的关系

刘革新¹ 刘盼¹ 汤乘²

(中南大学湘雅医学院附属株洲医院 1. 急诊科; 2. 泌尿外科, 湖南 株洲 412007)

【摘要】 目的 探讨核仁纺锤体相关蛋白 1(NUSAP1)在膀胱尿路上皮癌(BUC)组织中的表达情况和其与临床病理参数及淋巴结转移的关系。方法 选取中南大学湘雅医学院附属株洲医院 2017 年 1 月 1 日~2020 年 8 月 31 日行膀胱癌根治性切除术后病理标本 103 例为观察组,另外从 103 例标本中随机选取 50 例癌旁正常膀胱组织标本为对照组。采用免疫组化检测 NUSAP1 在膀胱癌组织中的表达情况,分析 NUSAP1 表达同膀胱癌患者临床病理参数以及淋巴结转移之间的关系。结果 观察组及对照组 NUSAP1 阳性表达率组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。NUSAP1 表达水平与 BUC 患者肿瘤直径、肿瘤个数、病理分级、淋巴结转移和临床分期显著相关($P < 0.05$)。淋巴结转移与肿瘤的直径、肿瘤个数、病理分级、临床分期和 NUSAP1 表达水平显著相关($P < 0.05$), Logistic 多因素回归分析显示,仅 NUSAP1 表达水平是 BUC 淋巴结转移的独立影响因子($OR = 1.951, 95\%CI 1.094 \sim 3.477, P = 0.023$)。结论 NUSAP1 在 BUC 组织中高表达,为淋巴结转移的独立预测因子。

【关键词】 核仁纺锤体相关蛋白 1; 膀胱尿路上皮癌; 免疫组化; 淋巴结转移

【中图分类号】 R737.1 **【文献标志码】** A **DOI:** 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 02. 017

Relationship between expression of NUSAP1 in Bladder urothelial carcinoma and lymph node metastasis

LIU Gexin¹, LIU Pan¹, TANG Cheng²

(1. Department of Emergency, The Affiliated Zhuzhou Hospital of Xiangya Medical College, CSU, Zhuzhou 412007, Hunan, China;

2. Department of Urology, The Affiliated Zhuzhou Hospital of Xiangya Medical College, CSU, Zhuzhou 412007, Hunan, China)

【Abstract】 **Objective** This study explored nucleolar and spindle associated protein 1 (NUSAP1) in the bladder urothelium cancer (Bladder urothelial carcinoma, BUC) tissue expression and its relationship with clinicopathological parameters and lymph node metastasis. **Methods** 103 cases of pathological specimens of radical resection of bladder cancer were selected from January 1, 2017 to August 31, 2020. 50 normal bladder tissues were selected. The expression of NUSAP1 in bladder cancer tissues was detected by immunohistochemistry. The clinical pathological parameters of NUSAP1 expression in bladder cancer patients were analyzed. And the relationship between lymph node metastasis. **Results** The positive expression rate of NUSAP1 was (88/103)85.4% and (11/50)22.0% in BUC tissues and normal bladder tissues, respectively ($P < 0.05$). The expression level of NUSAP1 was significantly correlated with tumor diameter, tumor number, pathological grade, lymph node metastasis and clinical stage in BUC patients ($P < 0.05$). Lymph node metastasis was significantly associated with tumor diameter, number of tumors, pathological grade, clinical stage, and NUSAP1 expression level ($P < 0.05$). Logistic multivariate regression analysis showed that only NUSAP1 expression level was an independent factor affecting BUC lymph node metastasis ($OR: 1.951, 95\%CI: 1.094 \sim 3.477, P = 0.023$). **Conclusion** NUSAP1 is highly expressed in BUC tissues and is an independent predictor of lymph node metastasis.

【Key words】 Nucleolar and Spindle Associated Protein 1; Bladder urothelial carcinoma; Immunohistochemistry; Lymph node metastasis

通信作者: 刘盼, E-mail: 936894215@qq.com

引用本文: 刘革新, 刘盼, 汤乘. NUSAP1 在膀胱尿路上皮癌组织中表达与淋巴结转移的关系[J]. 西部医学, 2022, 34(2): 240-244. DOI: 10.

3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 02. 017

膀胱癌是泌尿系统常见的疾病之一,其发病率呈逐年上升趋势,全世界每年超过 43 万人被诊断为膀胱癌,并有 16.5 万患者死于膀胱癌^[1]。在中国膀胱癌的发病率为 7.68/10 万,已居泌尿系肿瘤中首位^[2]。膀胱癌转移的主要途径是通过淋巴结,首先转移至盆腔淋巴结。并且膀胱尿路上皮癌(Bladder urothelial carcinoma, BUC)患者发生淋巴结转移往往提示预后不良,而淋巴结转移是一个极为复杂的过程,具体机制尚不清楚,影响因素也很多,包括肿瘤分期、病理分级等临床病理特征^[3]。目前,淋巴结转移的诊断主要基于 MRI 扫描或 CT 扫描。核仁纺锤体相关蛋白 1 (Nucleolar and Spindle Associated Protein 1, NUSAP1)是最近研究发现的一种微管结合蛋白,在细胞有丝分裂过程中发挥着重要的调控作用,保证细胞周期的正常进行^[4]。大量研究表明 NUSAP1 在肿瘤的发生、发展过程中起着重要的作用^[5-6]。且研究表明 NUSAP1 在多种肿瘤中出现高表达,并促进肿瘤的发生发展与转移^[7-8]。尽管 NUSAP1 表达与致癌机制被大量研究,目前研究证实 NUSAP1 与膀胱癌生存预后显著相关^[9],但是 NUSAP1 在膀胱癌中与淋巴结转移相关性尚未阐明。本研究探讨 NUSAP1 在 BUC 组织中的表达情况及其与临床病理参数及淋巴结转移的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集中南大学湘雅医学院附属株洲医院 2017 年 1 月 1 日~2020 年 8 月 31 日行膀胱癌根治性切除术后病理标本 103 例为观察组,均经病理证实为 BUC,患者术前均未接受化疗、放疗。另外从 103 例标本中随机选取 50 例癌旁正常膀胱组织标本为对照组。观察组年龄 45~73 岁;男 85 例、女 18 例;T₁~T₂期 44 例、T₃~T₄期 59 例;低级别尿路上皮癌 29 例、高级别尿路上皮癌 74 例;淋巴结转移 38 例。

1.2 免疫组化 石蜡切片,脱蜡,水化,0.01 mol/L

枸橼酸缓冲液(pH 6.0)中 95℃热修复,PBS 冲洗,加入 3% H₂O₂ 孵育灭活内源性过氧化物酶;加入血清封闭,室温孵育;加入兔抗 NUSAP1 抗体(英国 abcam 公司)(一抗,工作浓度 1:200),室温放置 30 min,4℃冰箱中过夜孵育;加入 DAKO ChemMate EnVision 试剂(二抗),37℃恒温箱中孵育 30 min;PBS 冲洗,DAB 显色,苏木精复染,乙醇梯度脱水,树胶封片,镜检。

1.3 结果判定 高倍镜(400×)下随机选取 3 个视野,计算染色强度及染色细胞总数。①根据染色程度评分:无染色为 0 分,弱为 1 分,中等为 2 分,强者为 3 分。②根据染色阳性细胞百分率进行评分:<5%为 0 分,5%~25%为 1 分,25%~50%为 2 分,50%~75%为 3 分,>75%为 4 分。①+②为总积分,0 分为阴性(-),1~2 分为弱阳性(+),3~5 分为阳性(++),6~7 分为强阳性(+++),最终阳性率=弱阳性+阳性+强阳性/总例数。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析,定性资料采用独立样本卡方检验,采用多因素 Logistic 回归分析淋巴结转移影响因素,以 $P < 0.05$ 为差异统计学意义。

2 结果

2.1 NUSAP1 在 BUC 和正常膀胱组织中表达差异

NUSAP1 主要表达于阳性细胞胞质中,观察组及对照组 NUSAP1 阳性表达率组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1、图 1。

表 1 NUSAP1 在膀胱尿路上皮癌和正常膀胱组织组织中表达情况
Table 1 NUSAP1 expression in BUC and normal bladder tissues

分组	NUSAP1 表达				阳性率($\times 10^{-2}$)
	-	+	++	+++	
对照组	39	8	3	0	22.0
观察组	15	17	44	27	85.4
χ^2					66.2
P					0.001

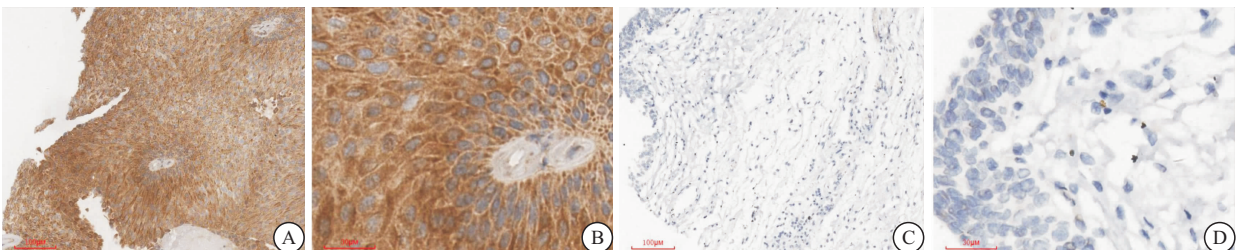


图 1 观察组和对照组 NUSAP1 表达 (A、C 为 100×;B、D 为 400×,SP 法染色)

Figure 1 BUC and normal bladder tissue NUSAP1 expression

注:A、B. BUC;C、D. 正常膀胱组织

2.2 NUSAP1 表达水平与 BUC 患者病理参数关系 对 NUSAP1 表达水平和 BUC 患者临床病理参数

进行分析,发现 103 例 BUC 患者中 NUSAP1 表达水平与肿瘤的直径、肿瘤个数、肿瘤的病理分级、淋巴结

转移和肿瘤临床分期相关($P < 0.05$), NUSAP1 表达水平与 BUC 患者年龄、性别无相关性($P > 0.05$), 见

图 2、表 2。

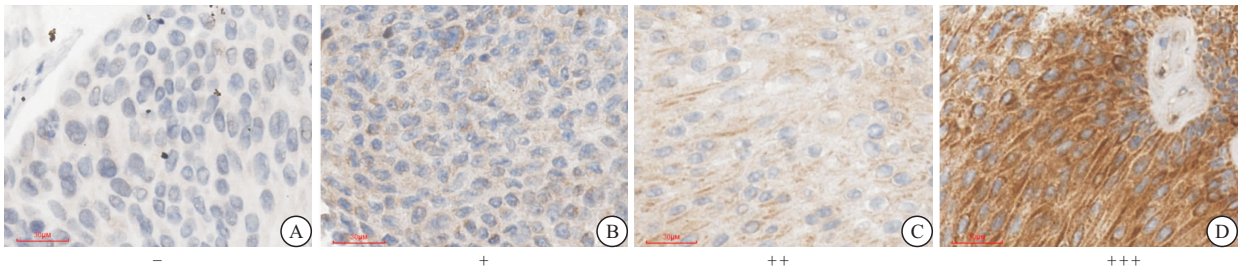


图 2 BUC 组织中不同 NUSAP1 表达水平(400×)(SP 法染色)
Figure 2 Different NUSAP1 expression levels in BUC tissues

表 2 NUSAP1 表达与 BUC 患者临床病理特征的关系

Table 2 Relationship between NUSAP1 expression and clinicopathological characteristics of BUC patients

临床参数	n	NUSAP1 表达水平				P
		-	+	++	+++	
年龄(岁)						0.322
<60	54	11	9	20	14	
≥60	49	4	8	24	13	
性别						0.780
男	85	11	14	37	23	
女	18	4	3	7	4	
肿瘤直径(cm)						<0.001
<3	45	13	10	15	7	
≥3	58	2	7	29	20	
肿瘤个数						<0.012
单发	41	10	3	14	14	
多发	62	5	14	30	13	
病理分级						0.023
低级别	29	8	7	7	7	
高级别	74	7	10	37	20	
淋巴结转移						0.003
阴性	65	11	16	27	11	
阳性	38	4	1	17	16	
临床分期(cT)						0.002
T1~T2	44	11	11	16	6	
T3~T4	59	4	6	28	21	

表 3 BUC 淋巴结转移影响因素分析

Table 3 Analysis of factors affecting BUC lymph node metastasis

临床参数	n	淋巴结转移		P
		阴性(n=65)	阳性(n=38)	
年龄(岁)				0.307
<60	54	37	17	
≥60	49	28	21	
性别				0.062
男	85	50	35	
女	18	15	3	
肿瘤直径(cm)				0.008
<3	45	35	10	
≥3	58	30	28	
肿瘤个数				0.038
单发	41	31	10	
多发	62	34	28	
病理分级				0.041
低级别	29	23	6	
高级别	74	42	32	
临床分期(cT)				0.039
T1-T2	44	33	11	
T3-T4	59	32	27	
NUSAP1 表达水平				0.003
-	15	11	4	
+	17	16	1	
++	44	27	17	
+++	27	11	16	

2.3 NUSAP1 表达水平及其他临床病理参数对 BUC 患者盆腔淋巴结转移影响 根据淋巴结有无转移进行单因素分析,发现肿瘤的直径、肿瘤个数、病理分级、临床分期以及 NUSAP1 表达水平是 BUC 盆腔淋巴结转移的影响因素, BUC 患者年龄、性别与淋巴结转移无明显关系($P < 0.05$)。Logistic 多因素回归分析显示,仅 NUSAP1 表达水平是 BUC 淋巴结转移的独立影响因子[OR=1.951, 95%CI 1.094~3.477, $P=0.023$],见表 3、表 4。

3 讨论

膀胱癌是世界范围内最常见的泌尿系恶性肿瘤,其中约 30%为肌层浸润性肿瘤^[10-11],其转移的主要途径是淋巴结转移,并且淋巴结转移影响 BUC 患者的生存时间和术后治疗,是 BUC 患者预后的重要影响因素。且 BUC 患者淋巴结转移发生率高,目前的研究表明,根治性膀胱癌切除+标准淋巴结清扫术后检测统计淋巴结转移阳性率高达 13%~40%^[12]。在临床实践中,有学者研究报道其中 25%的患者术前评估

表 4 Logistic 回归分析 BUC 淋巴结转移影响因素

Table 4 Logistic regression analysis of influencing factors of BUC lymph node metastasis

临床参数	回归系数	标椎回归系数	Wald 值	OR(95% CI)	P
肿瘤直径 (<3 vs ≥3)	0.516	0.539	0.919	1.676(0.583~4.817)	0.338
肿瘤个数(单发 vs 多发)	0.876	0.526	2.771	2.402(0.856~6.737)	0.096
病理分级(低级别 vs 高级别)	0.375	0.605	0.384	1.455(0.445~4.762)	0.535
临床分期(T1~T2 vs T3~T4)	0.029	0.543	0.003	0.972(0.335~2.818)	0.958
NUSAP1 表达(-/+ / + / + / + / + / +)	0.668	0.295	5.133	1.951(1.094~3.477)	0.023

淋巴结阴性,在行根治性切除术后被证实淋巴结转移阳性^[13]。淋巴结转移作为膀胱癌复发的重要影响因素,术前是否存在淋巴结转移严重影响其治疗策略。因此,术前准确评估膀胱癌患者是否存在淋巴结转移对其治疗具有重要的意义。

NUSAP1 是目前研究发现的一种新型微管结合蛋白,在细胞周期中发挥重要的调控作用,分子量为 55kD,其表达水平在细胞周期 G2/M 期达到峰值,在细胞有丝分裂过程中通过参与纺锤体组装和染色体分离,以调控细胞周期的正常进行^[14]。研究表明 NUSAP1 表达下调使细胞形成异常的纺锤体,导致分裂形成异常的胞质,而 NUSAP1 的表达升高导致细胞核内微管聚集产生细胞周期停滞^[15]。NUSAP1 广泛地参与到多种生理及病理过程。目前多项研究报告,在肺癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌等多种肿瘤组织中 NUSAP1 出现异常表达,且与肿瘤的发生发展及预后密切相关^[16-19]。因此有研究学者推测 NUSAP1 可能参与肿瘤的形成,其中张猛^[20]等在肝癌的研究中发现 NUSAP1 的出现显著的高表达,并与肝癌的侵袭性及复发相关。同样在乳腺癌中, NUSAP1 也呈高表达,并且中肿瘤的侵袭转移密切相关,并且下调 NUSAP1 可以抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭,同时增强对表柔比星的敏感性^[21]。本研究采用免疫组化检测 103 例 BUC 组织中 NUSAP1 表达情况,发现 NUSAP1 阳性率 85.4%,强阳性率(++) 为 26.2%,阳性率(+) 为 42.7%,弱阳性率(+/-) 为 16.5%,证实了 NUSAP1 在 BUC 中存在异常高表达。同时分析 NUSAP1 表达与 BUC 组织病理参数的关系,结果显示,BUC 患者肿瘤直径、肿瘤个数、病理分级、淋巴结转移和临床分期与 NUSAP1 表达水平显著相关。

膀胱癌具有多发及易复发的生物学特征,最主要的转移途径是通过淋巴结,并且淋巴结转移、病理分级及临床分期是 BUC 患者预后的重要指标^[21-22]。而目前在临床实践中,评估淋巴结转移尚无有效判断手段及客观的分析,主要通过 CT 扫描或 MRI 扫描等资料。本研究通过多因素 Logistic 分析,结果显示仅 NUSAP1 表达是淋巴结转移的独立影响因素,NU-

SAP1 阳性患者的淋巴结转移风险是 NUSAP1 阴性膀胱癌患者的 1.951 倍。NUSAP1 有可能成为判断淋巴结转移的潜在指标。我们推测可能是 NUSAP1 高表达对 BUC 患者肿瘤个数、肿瘤直径及病理分级产生影响,从而促进了淋巴结转移。其中 Gordon 等^[16,23]学者研究发现 NUSAP1 在前列腺癌中出现高表达,并且能增强前列腺癌细胞的增殖和侵袭能力,从而促进肿瘤向淋巴结转移,研究表明 NUSAP1 可作为前列腺癌的肿瘤标记物。最近的研究也表明 NUSAP1 可作为在乳腺癌和非小细胞肺癌的独立预后因素^[5,18]。

研究 NUSAP1 表达与淋巴结转移具有重要的临床意义。目前对多次复发的非肌层浸润性膀胱癌、高级别尿路上皮癌和原位癌,以及 T2 期以上的膀胱癌建议行根治性膀胱切除术加标准盆腔淋巴结清扫术。并且有学者认为根治性切除加扩大盆腔淋巴结清扫可显著减少膀胱癌的复发^[24]。但是,扩大盆腔淋巴结清扫术将导致手术时间增加,并发症也相应增加。而目前对于评估 BUC 患者是否存在淋巴结转移主要采用 MRI 或者 CT 扫描,容易产生漏诊及误诊^[25]。并且目前的研究中,尚无预测淋巴结转移的可靠指标。

4 结论

本研究结果提示,NUSAP1 可作为盆腔淋巴结转移的独立影响因素,可能成为预测 BUC 患者淋巴结转移的有效指标,为患者行盆腔淋巴结清扫提供参考依据。但是本研究病例数有限,缺乏多中心支持,且为回顾性研究,对 NUSAP1 的具体作用机制仍需扩大样本量、多中心更深一步的研究。

【参考文献】

- [1] 贺海蓉,李莉,冯放梓,等. 1990~2017 年全球膀胱癌发病率和死亡率的研究 [J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(11): 1257-1265.
- [2] 李辉章,郑荣寿,杜灵彬,等. 中国膀胱癌流行现状与趋势分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(3): 293-298.
- [3] 龚年东. 膀胱癌淋巴结转移评估的生物学研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2018, 31(10): 1105-1109.
- [4] MILLS CA, SUZUKI A, ARCECI A, et al. Nucleolar and spindle-associated protein 1 (NUSAP1) interacts with a SUMO

- E3 ligase complex during chromosome segregation [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(42): 17178-17189.
- [5] ZHANG X, PAN Y, FU H, *et al.* Nucleolar and Spindle Associated Protein 1 (NUSAP1) Inhibits Cell Proliferation and Enhances Susceptibility to Epirubicin In Invasive Breast Cancer Cells by Regulating Cyclin D Kinase (CDK1) and DLGAP5 Expression [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24(9):8553-8564.
- [6] 王金文, 文秋元, 李弘夏, 等. 核仁纺锤体相关蛋白在恶性肿瘤中作用的研究进展 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(12): 1446-1449.
- [7] 于哲, 李晓敏, 槐梅, 等. 核仁纺锤体相关蛋白 1 在非小细胞肺癌中的表达及其与患者预后的关系 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(7): 522-526.
- [8] 周红菊, 周敏. NUSAP1 在浆液性卵巢癌中的表达及其临床意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(16): 2913-2917.
- [9] 阳凯, 董丰铭, 刘屹立. NUSAP1 在膀胱尿路上皮癌中的表达及对预后评估的价值 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(13): 2330-2334.
- [10] MA H Q, LIANG X T, ZHAO J J, *et al.* Decreased expression of Neurensin-2 correlates with poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(38): 4844-4848.
- [11] 周述银, 周健, 张茂. 长非编码 RNA PCAT7 对肌层浸润性膀胱癌发病的影响 [J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2019, 59(5): 21-23, 51.
- [12] 汪勇, 郭驯, 刘林海, 等. 腹腔镜膀胱癌根治术及回肠膀胱术与开放手术的临床对照研究 [J]. *西部医学*, 2016, 28(7): 983-986.
- [13] 郝瀚, 吴鑫, 郑卫, 等. 膀胱尿路上皮癌淋巴结转移特点: 单中心 522 例膀胱根治性切除病例回顾 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2014, 46(4): 524-527.
- [14] CHOU H Y, WANG T H, LEE S C, *et al.* Phosphorylation of NuSAP by Cdk1 regulates its interaction with microtubules in mitosis [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(23): 4083-4089.
- [15] GUO D, NILSSON J, HAAPASALO H, *et al.* Perinuclear leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domain proteins (LRIG1-3) as prognostic indicators in astrocytic tumors [J]. *Acta Neuropathol*, 2006, 111(3): 238-246.
- [16] GORDON C A, GONG X, GANESH D, *et al.* NUSAP1 promotes invasion and metastasis of prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(18): 29935-29950.
- [17] JI Y F, LI T, JIANG F, *et al.* Correlation between S100A11 and the TGF-beta1/SMAD4 pathway and its effects on the proliferation and apoptosis of pancreatic cancer cell line PANC-1 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 450(1-2): 53-64.
- [18] 陈波, 李悦, 位云艳, 等. 非小细胞肺癌中 NUSAP1 的表达及临床意义 [J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(22): 1681-1684.
- [19] 张顺礼, 王雅琪, 胡继卫, 等. 乳腺癌组织中核仁纺锤体相关蛋白 1 表达与腋窝淋巴结转移的关系 [J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(11): 957-961.
- [20] 张猛, 杨定华, 刘萧, 等. 肝癌手术切缘 Nusap1 基因蛋白表达与早期复发的关系 [J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(6): 937-938.
- [21] LUGHEZZANI G, SUN M, JELDRES C, *et al.* Adenocarcinoma versus urothelial carcinoma of the urinary bladder: comparison between pathologic stage at radical cystectomy and cancer-specific mortality [J]. *Urology*, 2010, 75(2): 376-381.
- [22] 斯热努尔·艾合买提, 张瑞丽, 魏媛, 等. 肌层浸润性膀胱癌患者根治术后预后相关因素分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(17): 2995-2999.
- [23] GORDON C A, GULZAR Z G, BROOKS J D. NUSAP1 expression is upregulated by loss of RB1 in prostate cancer cells [J]. *Prostate*, 2015, 75(5): 517-526.
- [24] 何龙, 李建军. 改良腹腔镜下根治性膀胱切除+盆腔淋巴结清扫术治疗女性 T2 期膀胱癌的有效性和随访结果分析 [J]. *中国医学工程*, 2019, 27(10): 71-74.
- [25] 李勇, 石思雅, 朱望舒, 等. 膀胱癌盆腔正常大小的淋巴结转移: CT、MRI 评价的比较 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 38(8): 573-577.

(收稿日期: 2021-02-22; 修回日期: 2021-04-24; 编辑: 王小菊)

(上接第 239 页)

- [20] ZAKHAROVA E T, SOKOLOV A V, PAVLICHENKO N N, *et al.* Erythropoietin and Nrf2: key factors in the neuroprotection provided by apo-lactoferrin [J]. *Biometals*, 2018, 31(3): 425-443.
- [21] SCHELKER R C, HERR W, GRASSINGER J. A new exon 12 mutation in the EPAS1 gene possibly associated with erythrocytosis [J]. *Eur J Haematol*, 2019, 103(1): 64-66.
- [23] 陈丽华, 朱婕曼, 刘玉凤, 等. miR-34、MDM2、EPAS-1 在子宫内膜癌中的表达及与临床特征的相关性分析 [J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(7): 38-40.
- [23] 钟巍, 陈思宇, 王学虎, 等. 过表达 Survivin 通过调控缺氧管内皮细胞 EPAS1 和 CHOP-10 表达影响细胞增殖、凋亡 [J]. *重庆医科大学学报*, 2018, 43(11): 1437-1439.
- [24] ZHAO J, BAI Z, FENG F, *et al.* Cross-talk between EPAS-1/HIF-2 α and PXR signaling pathway regulates multi-drug resistance of stomach cancer cell [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 72: 73-88.
- [25] 王秋, 林川, 彭生才, 等. 肾癌患者血清 VHL 和 HIF-1 α 和 HIF-2 α 的表达及其与预后的相关性 [J]. *西部医学*, 2020, 32(7): 1053-1055.
- [26] 王雪艳, 苟潇, 李继中. 内皮 PAS-1 蛋白 (EPAS1) 基因的研究进展 [J]. *安徽农业科学*, 2013, 41(8): 3316-3318.

(收稿日期: 2021-04-02; 修回日期: 2021-10-08; 编辑: 王小菊)