【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 03. 020

论著 · 临床

肾透明细胞癌组织 DOT1L、STAT5B 表达及临床预后价值研究

王文强，冯少鹏，高炳章，闫小晨，乌洋慧

基金项目：陕西省卫生健康科研基金项目（2019D0037）

作者单位：727000　陕西省铜川矿务局中心医院泌尿外科（王文强、高炳章、闫小晨、乌洋慧）；727100　陕西省铜川市人民医院泌尿外科（冯少鹏）

通信作者：冯少鹏，E-mail：fengshaopeng1988@163. com

【摘　要】 目的　研究肾透明细胞癌（ccRCC）中类端粒沉默干扰体 1（DOT1L）、转录信号转导子与激活子 5B（STAT5B）的表达及其对临床预后的价值。方法　回顾性选取 2019 年 3 月—2021 年 4 月铜川矿务局中心医院泌尿外科手术治疗的 ccRCC 患者 104 例作为研究对象。采用实时荧光定量 PCR 法和免疫组化法分别检测 ccRCC 癌组织和癌旁组织中 DOT1L、STAT5B mRNA 和蛋白表达水平；Pearson 相关分析 DOT1L mRNA 与 STAT5B mRNA 表达的相关性；Kaplan-Meier 曲线分析 DOT1L、STAT5B 表达对 ccRCC 患者无进展生存预后的影响；多因素 Cox 回归模型研究影响 ccRCC 无进展生存预后的因素。结果　ccRCC 癌组织中 DOT1L、STAT5B mRNA 表达水平高于癌旁组织（t/P = 40.071 / <0.001、45.067 / <0.001）；ccRCC 癌组织中 DOT1L mRNA 与 STAT5B mRNA 表达呈正相关（r/P = 0.726 / <0.001）；ccRCC 癌组织中 DOT1L、STAT5B 蛋白阳性率分别为69.23%、67.31%，高于癌旁组织 5.77%、7.69%（χ^2/P = 89.354 / <0.001，78.851 / <0.001）；TNM 分期Ⅲ期、Fuhrman 分级Ⅲ～Ⅳ级 ccRCC 癌组织中 DOT1L 蛋白、STAT5B 蛋白阳性率高于 TNM 分期Ⅰ～Ⅱ期、Fuhrman 分级Ⅰ～Ⅱ级（DOT1L：χ^2/P = 19.492 / <0.001，10.963 / 0.001；STAT5B：χ^2/P = 10.316 / 0.001，17.148 / <0.001）；DOT1L 阳性组 3 年无进展生存率为 70.83%（51/72），低于阴性组 87.50%（28/32）（Log-rank χ^2 = 4.136，P = 0.030）；STAT5B 阳性组 3 年无进展生存率为 68.57%（48/70），低于阴性组 91.18%（31/34）（Log-rank χ^2 = 5.339，P = 0.021）；Fuhrman 分级Ⅲ～Ⅳ级，TNM 分期Ⅲ期，DOT1L 阳性，STAT5B 阳性是影响 ccRCC 无进展生存预后的危险因素［HR（95% CI）= 1.586（1.024～2.455），2.016（1.341～3.030），1.423（1.168～1.735），1.436（1.158～1.782）］。结论　ccRCC 患者癌组织中 DOT1L、STAT5B 表达上调，两者均促进 ccRCC 的肿瘤进展，是评估患者无进展生存预后的新指标。

【关键词】 肾透明细胞癌；类端粒沉默干扰体 1；转录信号转导子与激活子 5B；无进展生存预后

【中图分类号】 R737.11　　【文献标识码】 A

Study on the expression and clinical prognostic value of DOT1L and STAT5B in renal clear cell carcinoma tissue

*Wang Wenqiang**，*Feng Shaopeng*，*Gao Bingzhang*，*Yan Xiaochen*，*Wu Yanghui*.* *Department of Urology*，*Tongchuan Mining Bureau Central Hospital*，*Shaanxi*，*Tongchuan* 727000，*China*

Funding program：*Shaanxi Provincial Health Research Fund Project*（2019*D*0037）

Corresponding author：*Feng Shaopeng*，*E-mail*：*fengshaopeng*1988@163. *com*

【Abstract】 Objective　To investigate the expression and clinical prognostic value of Telomere Silencing Disruptor 1（DOT1L），Transcription Signal Transducer and activator 5B（STAT5B）in renal clear cell carcinoma（ccRCC）. **Methods**　One hundred and four patients with ccRCC who underwent surgical treatment in our hospital from March 2019 to April 2021 were selected. Real time fluorescence quantitative PCR and immunohistochemistry were used to detect the mRNA and protein expression levels of DOT1L and STAT5B in ccRCC cancer tissues and adjacent tissues. The correlation between DOT1L mRNA and STAT5B mRNA were analyzed by Pearson correlation analysis. Kaplan Meier curve analysis was used to analyze the impact of DOT1L and STAT5B expression on progression free survival prognosis in ccRCC patients. The factors affecting the prognosis of progression free survival in ccRCC was analyzed by multifactorial Cox regression model. **Results**　the expression levels of DOT1L mRNA and STAT5B mRNA in ccRCC cancer tissues were higher than those in adjacent tissues，and the

中国知网　https://www.cnki.net

differences were statistically significant (t = 40.071, 45.067, P < 0.001). The expression levels of DOT1L mRNA and STAT5B mRNA in ccRCC cancer tissues were positively correlated (r = 0.726, P < 0.001). The positivity rates of DOT1L protein and STAT5B protein in ccRCC cancer tissues were 69.23%, 67.31%, higher than those in adjacent tissues 5.77%, 7.69% (t = 89.354, 78.851, P < 0.001). The positivity rates of DOT1L protein and STAT5B protein in ccRCC cancer tissues with TNM stage Ⅲ and Fuhrman grade Ⅲ-Ⅳ were higher than those with TNM stage Ⅰ-Ⅱ and Fuhrman grade Ⅰ-Ⅱ, and the differences were statistically significant (χ^2 = 19.492/ < 0.001, 10.963/0.001; 10.316/0.001, 17.148/ < 0.001). The 3-year progression free survival rate of the DOT1L positive and negative groups was 70.83% (51/72), lower than the negative group's 87.50% (28/32) (Log rank χ^2 = 4.136, P = 0.030); the 3-year progression free survival rate of the STAT5B positive group was 68.57% (48/70), lower than the negative group's 91.18% (31/34) (Log rank χ^2 = 5.339, P = 0.021). Fuhrman grading Ⅲ-Ⅳ, TNM stage Ⅲ, DOT1L positivity, and STAT5B positivity were risk factors affecting the prognosis of ccRCC progression free survival [HR (95% CI) = 1.586 (1.024 - 2.455), 2.016 (1.341 - 3.030), 1.423 (1.168 - 1.735), 1.436 (1.158 - 1.782)]. **Conclusion** The upregulation of DOT1L and STAT5B expression in cancer tissues of ccRCC patients synergistically promotes the progression of ccRCC and is a new indicator for evaluating the prognosis of progression free survival in patients.

【Key words】 Renal clear cell carcinoma; Telomere silencing disruptor 1; Transcription signal transducer and activator 5B; Survival prognosis without progression

肾癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤，全球每年新发 40.3 万例，死亡 17.5 万例[1]。肾透明细胞癌（clear cell renal cell carcinoma，ccRCC）是最常见的肾癌病理类型，目前主要以手术治疗为主[2]。类端粒沉默干扰体 1（DOT1 like histone lysine methyltransferase，DOT1L）是一种组蛋白甲基转移酶，参与细胞分化及个体发育过程的调控[3]。研究表明，胰腺癌中 DOT1L 高表达，其能促进核蛋白 1 转录起始区的 H3K79 三甲基化，促进核蛋白 1 的表达，抑制癌细胞凋亡[4]。转录信号转导子与激活子 5B（signal transducer and activator of transcription 5B，STAT5B）属于 STAT 转录因子家族成员，参与白介素 2、白介素 4 和生长激素等介导的信号转导，调控细胞分化、细胞凋亡等过程[5]。研究表明，乳腺癌中 STAT5B 表达上调，其能够激活 Jacus 相关激酶，促进免疫抑制细胞的浸润及肿瘤免疫逃逸，导致肿瘤发生[6]。目前 ccRCC 中 DOT1L、STAT5B 的表达及与预后的关系尚不清楚。本研究通过检测 ccRCC 癌组织中 DOT1L、STAT5B 的表达，分析两者与 ccRCC 患者无进展生存预后的关系，报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　回顾性选取 2019 年 3 月—2021 年 4 月铜川矿务局中心医院泌尿外科手术治疗的 ccRCC 患者 104 例作为研究对象，男 64 例，女 40 例；年龄 30～78（62.42 ± 7.02）岁；肿瘤最大径：<5 cm 42 例，≥5 cm 62 例；Fuhrman 分级：Ⅰ～Ⅱ级 63 例，Ⅲ～Ⅳ级 41 例；TNM 分期：Ⅰ～Ⅱ期 66 例，Ⅲ期 38 例；淋巴结转移 13 例；均无明显诱因及家族遗传病史。本研究通过医院伦理委员会审核通过（医伦审第 2022-05 号），患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　（1）纳入标准：①行根治性手术或保留肾单位手术治疗，术后病理确诊为 ccRCC；②初次进行诊治；③临床资料完整。（2）排除标准：①合并嫌色细胞癌等其他病理类型或转移癌，合并其他恶性肿瘤；②已出现远处转移；③围手术期死亡；④合并严重的心肺功能障碍。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　DOT1L、STAT5B mRNA 检测：留取术中获取的 ccRCC 癌及癌旁组织（距离肿瘤边缘 > 2 cm）约 50 mg，组织研磨后，3 000 r/min 离心 10 min，留取上清，利用 TRIzol 提取组织 RNA，进行逆转录反应，合成 cDNA（逆转录试剂盒购自日本 Takara 公司，货号：RR901Q）。用 SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂（北京伊塔生物科技有限公司，货号 SY4008）进行实时荧光定量聚合酶链式反应。体系：SYBR® Premix 5 μl，cDNA 0.5 μl，上下游引物各 0.5 μl，无酶水 3.5 μl。引物由上海华大生物科技公司设计并合成。引物序列：DOT1L 上游 5′-CTGCCGGTCTACGATAAACATC-3′，下游 5′-AGCTTGAGATCCGGGATTTCT-3′；STAT5B 上游 5′-AATCCCGGATCTCAAGCTCG-3′，下游 5′-GCACGGTTGTACTTGTCGC-3′；GAPDH 上游 5′-GAGACCTCCTTCGACCTGGT-3′，下游 5′-CGACGCCATAGTGATGTTTGC-3′。反应程序：95℃ 5 min 1 次，95℃ 30 s，60℃ 30 s，70℃ 32 s，共循环 35 次。以 GAPDH 为内参，用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法表示 DOT1L、STAT5B mRNA 的表达量。

1.3.2　DOT1L、STAT5B 蛋白检测：DOT1L 抗体购自武汉艾美捷生物科技公司，货号 PAB15852；STAT5B 抗体购自美国 Abcam 生物科技公司，货号 ab52211。ccRCC 癌和癌旁组织的石蜡组织切片采用常规免疫组

中国知网　https://www.cnki.net

织染色的实验步骤进行。抗体稀释倍数均为 1∶50。依次 DAB 显色封片后，镜下观察（显微镜购自日本 Olympus公司，型号 BX53）。采用半定量的评分法分析染色强度和染色面积。染色强度：0 分无染色，1 分浅黄色，2 分棕褐色；染色面积：1 分为 ≤25%，2 分为 26% ~50%，3 分为 ≥51%。将两者乘积 ≥2 分的切片评为阳性，<2 分则为阴性。

1.3.3　随访：ccRCC 患者自病理确诊日起开始门诊随访，每 6 个月至 1 年随访 1 次，根据患者的症状、体检及 B 型超声、CT 等影像学资料，评估 ccRCC 肿瘤局部复发、远处转移、肿瘤相关死亡情况及发生时间，将肿瘤复发、转移及肿瘤相关死亡定义为肿瘤进展。随访截止至 2024 年 5 月。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 23.0 软件分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较行 t 检验；计数资料以频数/构成比表示，组间比较采用 χ^2 检验；采用 Pearson 相关分析指标间的相关性；采用 Kaplan-Meier 曲线和多因素 Cox 回归分析影响 ccRCC 无进展生存预后的因素。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　ccRCC 组织中 DOT1L、STAT5B mRNA 表达及其相关性分析　癌组织中 DOT1L mRNA 表达量 3.14 ± 0.56、STAT5B mRNA 2.72 ± 0.43 高于癌旁组织 0.79 ± 0.21、0.66 ± 0.18（t/P = 40.071/<0.001、45.067/<0.001）。ccRCC 癌组织中 DOT1L mRNA 与 STAT5B mRNA 表达呈正相关（r/P = 0.726/<0.001）。

2.2　ccRCC 组织中 DOT1L、STAT5B 蛋白表达情况　DOT1L、STAT5B 蛋白位于癌组织的细胞浆和细胞膜，见图 1。ccRCC 癌组织中 DOT1L、STAT5B 蛋白阳性率分别为 69.23%（72/104）、67.31%（70/104），高于癌旁组织 5.77%（6/104）、7.69%（8/104）（χ^2/P = 89.354/<0.001、78.851/<0.001）。

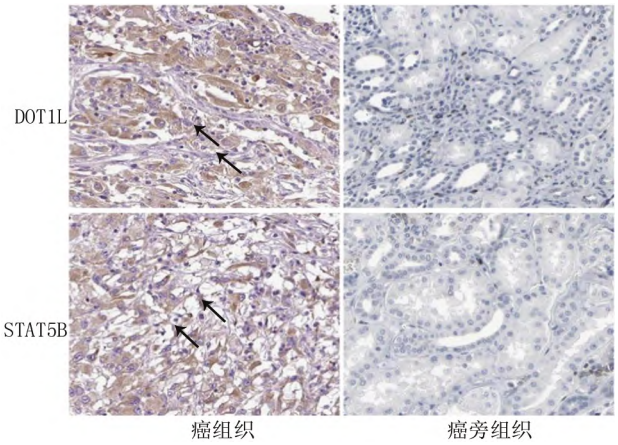

图 1　ccRCC 组织中 DOT1L、STAT5B 蛋白表达（免疫组化，× 200）

Fig. 1　Expression of DOT1L protein and STAT5B protein in ccRCC tissue (immunohistochemistry, × 200)

2.3　DOT1L、STAT5B 蛋白水平在 ccRCC 患者不同临床病理特征中的差异　TNM 分期Ⅲ期、Fuhrman 分级Ⅲ~Ⅳ级 ccRCC 癌组织中 DOT1L、STAT5B 蛋白阳性率高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、Fuhrman 分级Ⅰ~Ⅱ级（$P<0.01$），见表 1。

2.4　DOT1L、STAT5B 蛋白水平对 ccRCC 患者预后的影响　随访结束时，104 例 ccRCC 患者复发 13 例，转移 8 例，死亡 4 例，3 年无进展生存率 75.96%（79/104）。DOT1L 阳性组 3 年无进展生存率为 70.83%（51/72），低于阴性组 87.50%（28/32）（Log-rank χ^2 = 4.136，P = 0.030）；STAT5B 阳性组 3 年无进展生存率

表 1　DOT1L、STAT5B 蛋白在不同 ccRCC 临床病理特征中的差异　[例(%)]

Tab. 1　Differences in clinical pathological characteristics of DOT1L protein and STAT5B protein in different ccRCC

项　目		例数	DOT1L 阳性	χ^2 值	P 值	STAT5B 阳性	χ^2 值	P 值
性别	男	64	48(75.00)	3.446	0.063	44(68.75)	0.209	0.648
	女	40	24(60.00)			26(65.00)		
年龄	<60 岁	43	26(60.47)	3.505	0.061	27(62.79)	0.902	0.342
	≥60 岁	61	46(75.41)			43(70.49)		
肿瘤最大径(cm)	<5	42	27(64.29)	1.072	0.301	26(61.91)	1.240	0.265
	≥5	62	45(72.58)			44(70.97)		
TNM 分期	Ⅰ~Ⅱ期	66	37(56.06)	19.492	<0.001	38(57.58)	10.316	0.001
	Ⅲ期	38	35(92.11)			32(84.21)		
Fuhrman 分级	Ⅰ~Ⅱ级	63	37(58.73)	10.963	0.001	34(53.97)	17.148	<0.001
	Ⅲ~Ⅳ级	41	35(85.37)			36(87.81)		
淋巴结转移	有	13	10(76.92)	0.547	0.460	9(69.23)	0.033	0.856
	无	91	62(68.13)			61(67.03)		

中国知网　https://www.cnki.net

为 68.57%（48/70），低于阴性组 91.18%（31/34）（Log-rank $\chi^2 = 5.339$，$P = 0.021$）。

2.5　多因素 Cox 回归分析 ccRCC 患者无进展生存预后的因素　以 ccRCC 患者的无进展生存预后为因变量（1 = 进展，0 = 无进展），以表 2 中 $P < 0.05$ 的因素为自变量，结果显示：Fuhrman 分级Ⅲ～Ⅳ级、TNM 分期Ⅲ期、DOT1L 阳性、STAT5B 阳性是影响 ccRCC 无进展生存预后的危险因素（$P < 0.01$），见表 2。

表 2　多因素 Cox 回归分析 ccRCC 患者无进展生存预后的因素

Tab. 2　Multivariate Cox regression analysis of prognostic factors for progression free survival in ccRCC patients

因　素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
DOT1L 阳性	0.353	0.101	12.215	<0.001	1.423	1.168～1.735
STAT5B 阳性	0.362	0.110	10.830	<0.001	1.436	1.158～1.782
Fuhrman Ⅲ～Ⅳ级	0.461	0.223	4.273	<0.001	1.586	1.024～2.455
TNM Ⅲ期	0.701	0.208	11.358	<0.001	2.016	1.341～3.030

3　讨　论

ccRCC 是最常见的肾癌病理类型。目前 ccRCC 的病因和机制尚不清楚，其发病与吸烟、肥胖及高血压等因素有关。手术是 ccRCC 的主要治疗方式之一，是公认的可能治愈肾癌的方法，但术后仍有部分患者出现复发和转移[7]。目前用于肾癌预后的评价体系包括 TNM 分期及 UISS 评分系统等，但由于评价变量少，临床预测效能不高[8]。因此，研究 ccRCC 患者预后影响因素，对于指导临床治疗及随访具有重要意义。

DOT1L 是一种甲基转移修饰酶，其能够表观遗传学修饰组蛋白 H3K29，调控转录和翻译过程，与细胞谱系的分化及胚胎发育关系密切。研究表明，乳腺癌中 DOT1L 的表达上调，其能够结合 c-Myc，诱导癌细胞发生上皮间质转化，促进癌细胞的侵袭和转移[9]。本研究中，ccRCC 中 DOT1L 表达升高，与既往研究报道一致，但该研究仅纳入 34 例肾癌患者，样本量较小，结果可能存在一定的偏倚[10]。本研究在较大样本量基础上进一步证实 ccRCC 中 DOT1L 的表达上调，其原因可能与微小 RNA 的表达调控失常有关。有学者报道，肾癌中 miR-133b 表达下调，其无法结合 DOT1L mRNA 的 3' 非编码区，导致 DOT1L mRNA 的稳定性增加，DOT1L 能激活细胞外调节信号激酶，促进癌细胞的增殖及转移[11-12]。本研究中，TNM 分期Ⅲ期，Fuhrman 分级Ⅲ～Ⅳ级的 ccRCC 患者癌组织中 DOT1L 阳性率较高，提示 DOT1L 的表达上调参与 ccRCC 的肿瘤进展。分析其机制，肾癌中 DOT1L 的表达升高能够抑制 LC3α/β、P62 及线粒体融合蛋白的表达，进而抑制肾癌细胞的自噬活性及线粒体融合，激活促进癌细胞的增殖及侵袭，导致 ccRCC 的肿瘤进展[10]。另外，乳腺癌中 DOT1L 的表达上调能够增加异黏蛋白启动子上的 H3K79me3 水平，异黏蛋白能够激活核因子 κB，上调缺氧诱导因子 1α 的表达，导致癌细胞中促血管生成介质如血管内皮生长因子的表达水平升高，促进肿瘤血行转移和淋巴转移[13]。本研究中，DOT1L 阳性的 ccRCC 患者无进展生存预后较差，提示 DOT1L 的表达能增加 ccRCC 患者术后肿瘤进展的风险。笔者分析，DOT1L 的表达能够增加癌细胞的干性特征，肿瘤侵袭和转移能力增强，引起术中微小转移灶的残留，导致肿瘤术后复发转移风险增加。研究表明，DOT1L 能够促进 $ALDH1^+$ 乳腺癌细胞中 MYC 的表达，促进癌细胞中氧化磷酸化和 WNT 通路的激活，增强癌细胞的自我更新能力，促进肿瘤转移及不良预后[14]。

STAT5B 是信号转导和转录激活因子家族成员，参与细胞因子和生长因子的信号转导，调节免疫反应、细胞生长分化及炎性反应过程。研究发现，STAT5B 在肺癌、急性淋巴细胞白血病等肿瘤中表达上调，其通过 SH2 区形成二聚体，抑制细胞凋亡、促进肿瘤细胞增殖和侵袭[15]。本研究中，ccRCC 中 STAT5B 表达上调，与既往学者在肾癌细胞系 786O 中报道的结果一致[16]，但该研究尚缺乏在肾癌组织水平进行大样本验证。研究表明，膀胱癌中 LncRNA PVT1 能够作为分子支架与 STAT5B 相互作用，抑制 STAT5B 蛋白泛素化降解，促进 STAT5B 蛋白磷酸化激活及向细胞核的易位，促进癌细胞增殖及侵袭[17]。本研究中，STAT5B 表达与 ccRCC 患者较高的 TNM 分期及 Fuhrman 分级有关，提示 STAT5B 能够促进 ccRCC 的恶性进展。笔者分析，STAT5B 能够激活肾癌细胞中增殖信号通路及炎性通路，促进肿瘤过度增殖及免疫逃逸，导致肾癌的恶性进展。研究表明，前列腺癌中 STAT5B 的磷酸化激活能够通过上调 β-制动蛋白 2 激活细胞外信号调节激酶 1/2，增强丝裂原活化蛋白激酶通路，促进癌细胞的恶性增殖[18]。此外，STAT5B 的表达上调还能够通过激活核因子 κB 通路，促进乳腺癌肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞及中性粒细胞的免疫浸润，抑制 $CD8^+$ T 淋巴细胞的肿瘤杀伤作用，促进肿瘤细胞免疫逃逸[19]。本研究中，STAT5B 阳性的 ccRCC 患者无进展生存预后较差，提示癌组织中 STAT5B 的表达能够反映 ccRCC 患者的预后情况。分析其原因，STAT5B 的高表达能够增强肿瘤干细胞特征形成，增强癌细胞化疗等治疗的耐药性，增加肿瘤术后复发风险[20]。有研究表明，特异性抑制胰腺癌细胞系 AsPC-1 中 STAT5B 的表达后，抗凋亡蛋白 Bcl-XL 的表达水平降

中国知网　https://www.cnki.net

低，半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 过度激活，癌细胞对吉西他滨化疗治疗的敏感性显著增加，靶向 STAT5B 是新的肿瘤治疗策略[21]。本研究中，ccRCC 中 DOT1L mRNA 和 STAT5B mRNA 表达呈正相关，提示两者在 ccRCC 中可能存在协同促癌的作用关系。研究表明，肾癌细胞中 DOT1L 通过 H3K79me2 表观遗传学促进 STAT5B mRNA 的转录，STAT5B 能够促进细胞周期素依赖激酶 6，促进细胞周期的进行及肿瘤恶性增殖[16]。因此，抑制 DOT1L 与 STAT5B 的相互作用可能是 ccRCC 的一种潜在治疗干预措施。

综上所述，ccRCC 患者癌组织中 DOT1L、STAT5B 表达上调，两者均与 TNM 分期及 Fuhrman 分级有关，均参与促进 ccRCC 肿瘤的恶性进展。DOT1L、STAT5B 可作为新的评估 ccRCC 患者无进展生存预后的新指标，指导 ccRCC 患者的治疗和随访。但本研究是回顾性研究，且为单中心，样本量较少，存在一定的统计误差，因此需要更大中心的研究来进一步验证 DOT1L、STAT5B 表达与 ccRCC 患者预后的关系。

利益冲突：所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王文强、冯少鹏：设计研究方案，实施研究过程，论文撰写，论文审核，论文修改；高炳章、闫小晨：提出研究思路，分析试验数据，论文审核；乌洋慧：实施研究过程，资料搜集整理，论文修改

参考文献

[1] Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma [J]. Eur Urol, 2019, 75(1): 74-84. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036.

[2] 宿佳琦，徐文浩，田熙，等. 肾透明细胞癌联合免疫治疗新策略——有氧糖酵解的研究进展及展望 [J]. 中国癌症杂志，2022, 32(4): 287-297. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.04.001.

[3] Lin H, Cheng K, Kubota H, et al. Histone methyltransferase DOT1L is essential for self-renewal of germline stem cells [J]. Genes Dev, 2022, 36(11-12): 752-763. DOI: 10.1101/gad.349550.122.

[4] Shan L, Hao C, Jun Z, et al. Histone methyltransferase Dot1L inhibits pancreatic cancer cell apoptosis by promoting NUPR1 expression [J]. J Int Med Res, 2022, 50(3): 665817937. DOI: 10.1177/03000605221088431.

[5] Foley CL, Al RS, Towe CT, et al. Developmental adaptive immune defects associated with STAT5B deficiency in three young siblings [J]. J Clin Immunol, 2021, 41(1): 136-146. DOI: 10.1007/s10875-020-00884-6.

[6] Li J, Li L, Mahesutihan G, et al. Identification of STAT5B as a biomarker associated with prognosis and immune infiltration in breast cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(9): e32972. DOI: 10.1097/MD.0000000000032972.

[7] 李冠男，吴文元，刘大为. 肾透明细胞癌患者趋化因子 CCL5、CD105 的表达与血管生长转移及预后的关系 [J]. 解放军医药杂志，2022, 34(2): 40-43. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2022.02.009.

[8] 聂倩茹，赵海东，杨小丽. 肾癌相关 miRNAs 及靶基因对肾癌预后的评估价值 [J]. 华夏医学，2024, 37(2): 111-119. DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-02-016.

[9] Byun WS, Lee GH, Park HG, et al. Inhibition of DOT1L by half-selenopsammaplin a analogs suppresses tumor growth and EMT-mediated metastasis in triple-negative breast cancer [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2020, 14(1): 18-27. DOI: 10.3390/ph14010018.

[10] Hou Y, Liu J, Huang S, et al. DOT1L epigenetically regulates autophagy and mitochondria fusion in cell Lines of renal cancer [J]. Technol Cancer Res Treat, 2023, 22: 2071058159. DOI: 10.1177/15330338231167249.

[11] Lv L, Li Q, Chen S, et al. miR-133b suppresses colorectal cancer cell stemness and chemoresistance by targeting methyltransferase DOT1L [J]. Exp Cell Res, 2019, 385(1): 111597. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111597.

[12] Xu Y, Ma Y, Liu XL, et al. miR-133b affects cell proliferation, invasion and chemosensitivity in renal cell carcinoma by inhibiting the ERK signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(1): 67-76. DOI: 10.3892/mmr.2020.11125.

[13] Neeli PK, Sahoo S, Karnewar S, et al. DOT1L regulates MTDH-mediated angiogenesis in triple-negative breast cancer: Intermediacy of NF-kappaB-HIF1alpha axis [J]. FEBS J, 2023, 290(2): 502-520. DOI: 10.1111/febs.16605.

[14] Kurani H, Razavipour SF, Harikumar KB, et al. DOT1L is a novel cancer stem cell target for triple-negative breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(9): 1948-1965. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1299.

[15] Smith MR, Satter L, Vargas-Hernandez A. STAT5b: A master regulator of key biological pathways [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1025373. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1025373.

[16] Wu D, Zhang J, Jun Y, et al. The emerging role of DOT1L in cell proliferation and differentiation: Friend or foe [J]. Histol Histopathol, 2024, 39(4): 425-435. DOI: 10.14670/HH-18-658.

[17] Li Z, Fu H, Liu J, et al. LncRNA PVT1 promotes bladder cancer progression by forming a positive feedback loop with STAT5B [J]. Pathol Res Pract, 2023, 248: 154635. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154635.

[18] Yang T, Chi Y, Wang X, et al. PRL-mediated STAT5B/ARRB2 pathway promotes the progression of prostate cancer through the activation of MAPK signaling [J]. Cell Death Dis, 2024, 15(2): 128. DOI: 10.1038/s41419-023-06362-2.

[19] Li J, Li L, Mahesutihan G, et al. Identification of STAT5B as a biomarker associated with prognosis and immune infiltration in breast cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(9): e32972. DOI: 10.1097/MD.0000000000032972.

[20] Tremblar CS, Saw J, Boyle JA, et al. STAT5 activation promotes progression and chemotherapy resistance in early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2023, 142(3): 274-289. DOI: 10.1182/blood.2022016322.

[21] Sumiyoshi H, Matsushita A, Nakamura Y, et al. Suppression of STAT5b in pancreatic cancer cells leads to attenuated gemcitabine chemoresistance, adhesion and invasion [J]. Oncol Rep, 2016, 35(6): 3216-3226. DOI: 10.3892/or.2016.4727.

（收稿日期：2024－08－18）

中国知网 https://www.cnki.net