

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.004

肺肿瘤专题

肺腺癌组织中 DTX2、PHF12 表达与临床病理特征及预后的关系

刘婧 张妍妍 郭小军 成正祥



基金项目: 陕西省科学技术研究发展计划(2022SF-331)

作者单位: 727000 陕西省铜川市人民医院肿瘤科

通信作者: 张妍妍 ,E-mail: Zyy15289293330@163.com

【摘要】 目的 研究肺腺癌中 Deltex E3 泛素连接酶 2(DTX2)、PHD 手指蛋白 12(PHF12) 表达及其与临床病理特征和预后的关系。方法 选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月铜川市人民医院肿瘤科收治的肺腺癌患者 98 例的癌组织及癌旁组织。应用 R 语言分析 TCGA 数据库中 DTX2、PHF12 mRNA 表达情况;采用实时荧光定量 PCR 和免疫组织化学法检测 DTX2、PHF12 mRNA 及蛋白表达;Kaplan-Meier 曲线分析 DTX2、PHF12 蛋白表达对肺腺癌患者生存预后的影响;Cox 回归分析肺腺癌患者预后的影响因素。结果 TCGA 数据库分析结果显示,肺腺癌组织中 DTX2、PHF12 mRNA 表达高于癌旁组织($t=16.909, 14.600$, P 均 <0.001);肺腺癌组织中 DTX2 mRNA 表达与 PHF12 mRNA 表达呈正相关($r=0.566$, $P<0.001$);肺腺癌患者癌组织 DTX2、PHF12 mRNA 表达高于癌旁组织($t=30.730, 35.682$, P 均 <0.001);肺腺癌患者癌组织 DTX2、PHF12 蛋白阳性率高于癌旁组织($\chi^2=70.618, 69.630$, P 均 <0.001);TNM 分期 III 期、淋巴结转移的肺腺癌患者 DTX2、PHF12 蛋白阳性率高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移患者($\chi^2/P=15.941, 19.542, 14.930, 18.382$, P 均 <0.001);DTX2、PHF12 阳性组患者的 3 年无进展生存率低于阴性组(Log-Rank $\chi^2=15.440, 21.390$, P 均 <0.001);TNM 分期 III 期、淋巴结转移、DTX2 阳性、PHF12 阳性是肺腺癌患者预后不良的独立危险因素[HR(95%CI)=1.330(1.091~1.621), 1.297(1.070~1.572), 1.354(1.041~1.761), 1.288(1.040~1.595)]。结论 DTX2 和 PHF12 在肺腺癌中表达上调,且其表达水平与 TNM 分期和淋巴结转移显著相关,提示二者可作为潜在的肺腺癌预后生物标志物。

【关键词】 肺腺癌; Deltex E3 泛素连接酶 2; PHD 手指蛋白 12; 预后**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** A

The relationship between DTX2 , PHF12 expression in lung adenocarcinoma tissue and clinical characteristics and prognosis Liu Jing ,Zhang Yanyan ,Guo Xiaojun ,Cheng Zhengxiang .Department of Oncology ,Tongchuan People's Hospital , Shaanxi ,Tongchuan 727000 , China

Funding program: Shaanxi Science and Technology Research and Development Plan (2022SF-331)

Corresponding author: Zhang Yanyan , E-mail: Zyy15289293330@163.com

【Abstract】 Objective To study the expression of Deltex E3 ubiquitin ligase 2 (DTX2) and PHD finger protein 12 (PHF12) in lung adenocarcinoma and their relationship with clinicopathological features and prognosis. **Methods** Clinical data of 98 patients with lung adenocarcinoma admitted to the Department of Oncology of Tongchuan People's Hospital from February 2020 to February 2022 were selected. R language was used to analyze the expression of DTX2 mRNA and PHF12 mRNA in the TCGA database. The expression of DTX2 mRNA/protein and PHF12 mRNA/protein was verified by quantitative real-time PCR and immunohistochemistry. Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression analysis were used to evaluate the impact of DTX2 and PHF12 expression on the prognosis of lung adenocarcinoma. **Results** TCGA database analysis showed that the expression levels of DTX2 mRNA and PHF12 mRNA in lung adenocarcinoma tissues were significantly higher than those in normal lung tissues ($t=16.909, 14.600$, both $P<0.001$). The expression of DTX2 mRNA was positively correlated with that of PHF12 mRNA in lung adenocarcinoma tissues ($r=0.566, P<0.001$). qPCR results showed that the expression levels of DTX2 mRNA and PHF12 mRNA in lung adenocarcinoma tissues were (2.62 ± 0.48) and (3.12 ± 0.51) , respectively, which were significantly higher than those in adjacent normal tissues $(0.94\pm 0.25, 1.04\pm 0.27)$ ($t=30.730, 35.682$, both $P<0.001$). Immunohistochemistry results showed that the positive rates of DTX2 and PHF12 in lung adenocarcinoma tissues were 63.27% (62/98) and 61.22% (60/98), respectively, which were significantly higher than those in adjacent normal tis-

sues (6.12% [6/98] and 5.10% [5/98]) ($\chi^2=70.618, 69.630$, both $P<0.001$). The positive rates of DTX2 and PHF12 protein were significantly higher in patients with TNM stage III A and lymph node metastasis than in those with TNM stage I – II and without lymph node metastasis ($\chi^2/P=15.941/<0.001, 19.542/<0.001; 14.930/<0.001, 18.382/<0.001$). The 3-year progression-free survival rates of patients in the DTX2-positive and PHF12-positive groups were 33.87% (21/62) and 33.33% (20/60), respectively, which were significantly lower than those in the negative groups (72.22% [26/36] and 71.05% [27/38]) (Log-rank $\chi^2=15.440, 21.390$, both $P<0.001$). TNM stage III A, lymph node metastasis, DTX2 positivity, and PHF12 positivity were independent risk factors affecting the prognosis of lung adenocarcinoma [HR (95% CI)=1.330 (1.091–1.621), 1.297 (1.070–1.572), 1.354 (1.041–1.761), 1.288 (1.040–1.595)]. **Conclusion** The expression of DTX2 and PHF12 is upregulated in lung adenocarcinoma and is associated with TNM stage and lymph node metastasis. These proteins may serve as novel markers for prognostic evaluation in non-small cell lung cancer.

【Key words】 Lung adenocarcinoma; Deltex E3 ubiquitin ligase 2; PHD finger protein 12; Prognosis

肺腺癌作为非小细胞肺癌中最常见的组织学亚型,约占全部肺癌病例的 40% 以上^[1]。手术切除是肺腺癌的主要治疗手段,然而仍有 30%~50% 的患者在术后出现复发或转移^[2]。Deltex E3 泛素连接酶 2 (Deltex E3 ubiquitin ligase 2, DTX2) 属于 E3 泛素连接酶家族,参与调控蛋白质的泛素化降解过程^[3]。研究显示,DTX2 在胶质瘤和乳腺癌中呈现高表达,并通过泛素化降解解旋酶样转录元件,进而促进癌细胞增殖并抑制细胞凋亡^[4]。PHD 手指蛋白 12 (PHD finger protein 12, PHF12) 是一种含有 PHD 锌指结构域的染色质调控蛋白,参与组蛋白修饰及转录调控过程^[5]。近年研究发现,PHF12 在乳腺癌和肝癌中表达上调,能够激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,从而促进肿瘤细胞的增殖与侵袭^[6]。目前,关于 DTX2 和 PHF12 在肺腺癌中的表达情况研究相对较少。本研究旨在分析肺腺癌组织中 DTX2 与 PHF12 的表达水平,探讨其与患者临床病理参数及预后的相关性,以期为肺腺癌的个体化治疗策略提供理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月铜川市人民医院肿瘤科收治的肺腺癌患者 98 例的癌组织及癌旁组织。患者中男 60 例,女 38 例;年龄: <60 岁 41 例,≥60 岁 57 例;病程 6~62 (14.22±5.20) d;高血压史 22 例,糖尿病史 16 例;吸烟史 18 例,饮酒史 20 例;均否认家族遗传史;肿瘤直径: <3 cm 55 例,≥3 cm 43 例;TNM 分期: I~II 期 59 例,III A 期 39 例;分化程度: 高/中分化 63 例,低分化 35 例;淋巴结转移 39 例,无淋巴结转移 59 例。本研究已获得医院伦理委员会批准(20200109),患者和/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经组织病理学检查明确诊断为肺腺癌的患者; ②具有完整的临床资料; ③初次接受治疗。(2) 排除标准: ①患有其他恶性肿瘤;

②已行化疗、放疗或免疫治疗等的患者; ③组织标本质量不佳; ④仅接受姑息治疗、活检或非根治性手术者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 qRT-PCR 检测 DTX2、PHF12 mRNA 表达: 取肺腺癌患者癌组织及癌旁组织(距离肿瘤边缘>5 cm) 约 50 mg,液氮速冻后保存于-80℃。使用 TRIZOL 法提取总 RNA,微量分光光度计(美国赛默飞公司,型号 NanoDrop2000) 测定 A260/A280 比值,介于 1.8~2.0 为合格。使用 DNaseI 处理 RNA 样本,采用 PrimeScript 逆转录试剂盒(日本 Takara,货号 RR047A) 进行逆转录。qRT-PCR 扩增: 引物设计由北京天一辉远生物科技公司合成。DTX2 上游引物 5'-TGGCTCCTGGACTGCCTAT-3',下游引物 5'-GGGTG-GTGTAGTTGACACTGTA-3'; PHF12 上游引物 5'-GTC-CACAGCGTCTGGATACAG-3',下游引物 5'-CCATTAT-GCCGTTGCAGTACA-3'; GAPDH 上游引物 5'-ACTG-CAACGGCAATAAGGATG-3',下游引物 5'-TCTGGAAC-CGTAATACCTCCAT-3'。PCR 反应体系 20 μ l: 2 \times SYBR Green Master Mix 10 μ l,上、下游引物各 0.5 μ l (10 μ mol/L),cDNA 模板 2 μ l,RNase-free H₂O 7 μ l。反应程序: 95℃ 5 min,95℃ 30 s,60℃ 30 s,72℃ 34 s,循环 40 次。以 GAPDH 为内参基因,采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算基因相对表达量。

1.3.2 免疫组织化学法检测 DTX2、PHF12 蛋白水平: 取肺腺癌及癌旁正常组织的石蜡包埋样本,切片层厚 4 μ m,60℃ 烤箱烤片 2 h,二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,pH 6.0 柠檬酸钠缓冲液 95℃ 15 min,自然冷却至室温,3% H₂O₂ 室温孵育 10 min,5% BSA 室温封闭 30 min,兔抗人 DTX2 单克隆抗体(购自美国 Abcam 公司,抗体货号 ab272902,稀释比例 1:100),兔抗人 PHF12 单克隆抗体(购自美国 Abcam 公司,抗体货号 ab259946,稀释比例 1:200) 4℃ 过夜,HRP 标记二抗,室温孵育 30 min,DAB 显色后常规封片镜检(日本奥

林巴斯公司,型号 DX31)。DTX2 定位于细胞核,PHF12 定位于细胞质和细胞膜。染色强度:无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。阳性细胞比例:<5% 0 分,5%~25% 1 分,26%~50% 2 分,51%~75% 3 分,>75% 4 分。计算染色强度×阳性细胞比例得分,结果 0~1 分为阴性,2~12 分为阳性。

1.3.3 随访:肺腺癌患者术后均进行随访,通过门诊和电话随访,每 3~6 个月随访 1 次,持续 3 年,末次随访时间为 2025 年 3 月,研究终点为随访结束或患者死亡。记录患者生存时间(从手术开始至任何原因导致的死亡或末次随访时间),CT 或 MR 等影像学检查及肿瘤标志物水平等。

1.4 统计学方法 利用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;Kaplan-Meier 曲线分析 DTX2、PHF12 蛋白表达对肺腺癌患者生存预后的影响;Cox 回归分析肺腺癌患者预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TCGA 数据库中肺腺癌组织 DTX2、PHF12 mRNA 表达水平 TCGA 数据库分析结果显示,肺腺癌组织中 DTX2 mRNA (4.62 ± 0.68 vs. 3.60 ± 0.44)、PHF12 mRNA (4.36 ± 0.59 vs. 3.72 ± 0.40) 表达高于癌旁组织,差异有统计学意义($t = 16.909$ 、 14.600 , P 均 < 0.001)。肺腺癌组织中 DTX2 mRNA 表达与 PHF12 mRNA 表达呈正相关($r = 0.566$, $P < 0.001$)。

2.2 肺腺癌患者癌组织和癌旁组织中 DTX2、PHF12 mRNA 和蛋白表达比较 肺腺癌组织 DTX2 mRNA (2.62 ± 0.48 vs. 0.94 ± 0.25)、PHF12 mRNA (3.12 ± 0.51 vs. 1.04 ± 0.27) 表达高于癌旁组织,差异有统计学意义

($t = 30.730$ 、 35.682 , P 均 < 0.001);肺腺癌组织 DTX2、PHF12 蛋白阳性率分别为 63.27% (62/98)、61.22% (60/98),高于癌旁组织的 6.12% (6/98)、5.10% (5/98),差异有统计学意义($\chi^2 = 70.618$ 、 69.630 , P 均 < 0.001),见图 1。

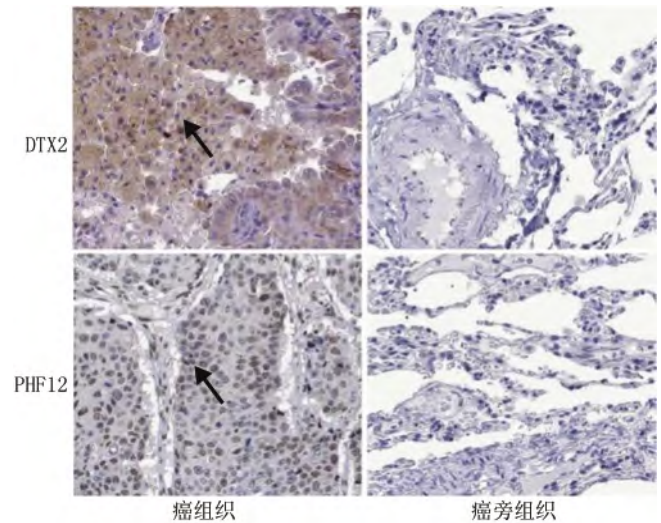


图 1 肺腺癌组织及癌旁组织中 DTX2、PHF12 蛋白表达(免疫组化染色, $\times 200$)

Fig.1 Expression of DTX2 and PHF12 proteins in lung adenocarcinoma tissue (immunohistochemistry, $\times 200$)

2.3 DTX2、PHF12 蛋白阳性率在不同肺腺癌临床/病理特征中差异比较 TNM 分期 III A 期、淋巴结转移的肺腺癌患者 DTX2、PHF12 蛋白阳性率高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移患者($P < 0.01$),见表 1。

2.4 DTX2、PHF12 蛋白表达对肺腺癌预后的影响 肺腺癌患者 98 例随访过程中,死亡 26 例,复发 15 例,转移 10 例,3 年无进展生存率为 47.96% (47/98)。

表 1 DTX2、PHF12 蛋白阳性率在不同肺腺癌临床/病理特征中差异比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of differences in clinical/pathological characteristics of DTX2 and PHF12 proteins in lung adenocarcinomas

项目	例数	DTX2 阳性	χ^2 值	P 值	PHF12 阳性	χ^2 值	P 值
性别	男	60	40(66.67)	0.770	39(65.00)	0.929	0.335
	女	38	22(57.90)				
年龄	<60 岁	41	25(60.98)	0.159	24(58.54)	0.215	0.643
	≥ 60 岁	57	37(64.91)				
分化程度	高/中分化	63	36(57.14)	2.845	35(55.56)	2.388	0.122
	低分化	35	26(74.29)				
肿瘤最大径	<3 cm	55	31(56.36)	2.569	30(54.55)	2.355	0.125
	≥ 3 cm	43	31(72.09)				
TNM 分期	I ~ II 期	59	28(47.46)	15.941	27(45.76)	14.930	<0.001
	III A 期	39	34(87.18)				
淋巴结转移	有	39	35(89.74)	19.542	34(85.19)	18.382	<0.001
	无	59	27(45.76)				

DTX2、PHF12 阳性组患者的 3 年无进展生存率分别为 33.87% (21/62)、33.33% (20/60)，低于阴性组的 72.22% (26/36)、71.05% (27/38)，差异均有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2 = 15.440, 21.390$ P 均 < 0.001)。

2.5 多因素 Cox 回归分析肺腺癌患者预后的影响因素 以肺腺癌患者预后不良为因变量 (赋值: 是为 “1”; 否为 “0”)，以上述结果中 $P < 0.05$ 项目, 包括 TNM 分期 (1 = III A 期, 0 = I ~ II 期)、淋巴结转移 (1 = 有, 0 = 无)、DTX2 (1 = 阳性, 0 = 阴性)、PHF12 (1 = 阳性, 0 = 阴性) 为自变量, 进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: TNM 分期 III A 期、淋巴结转移、DTX2 阳性、PHF12 阳性是肺腺癌患者预后不良的独立危险因素 ($P < 0.01$)，见表 2。

表 2 多因素 Cox 回归分析肺腺癌患者预后的影响因素
Tab.2 Multivariate Cox regression analysis factors influencing the prognosis of lung adenocarcinoma patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
TNM 分期 III A 期	0.285	0.101	7.962	< 0.001	1.330	1.091~1.621
淋巴结转移	0.260	0.098	7.039	< 0.001	1.297	1.070~1.572
DTX2 阳性	0.303	0.134	5.113	< 0.001	1.354	1.041~1.761
PHF12 阳性	0.253	0.109	5.388	< 0.001	1.288	1.040~1.595

3 讨论

肺癌是我国常见的恶性肿瘤, 肺腺癌占有肺癌病例的 40%~50%^[7]。临床实践中, 肺腺癌的预后评估主要依赖于 TNM 分期系统, 然而越来越多的证据表明, 在相同分期患者中仍存在显著的预后差异^[8]。近年来, 分子分型、肿瘤微环境特征等也被证实与患者预后密切相关, 为肺腺癌的个体化预后评估提供了新的思路和方法。本研究探讨 DTX2 和 PHF12 在肺腺癌中的表达特征及其预后价值, 为理解肺腺癌的发病机制提供了新视角, 可能为临床预后评估增添新的分子标志物。

DTX2 属于 Deltex 蛋白家族, 其分子结构包含 N 端结构域、中央核定位信号序列及 C 端 PRO 富含区域, 具有 E3 泛素连接酶活性, 介导蛋白相互作用, 参与多种细胞增殖、分化等过程的调控^[9]。研究表明, 在结直肠癌等恶性肿瘤中 DTX2 表达上调, 其可通过调控 Notch 受体泛素化修饰, 激活 Notch 信号通路, 促进癌细胞恶性增殖^[10]。本研究中, 肺腺癌组织中 DTX2 mRNA 和蛋白表达均显著上调, 这与关于 DTX2 在肺癌、结直肠癌中作为癌基因的报道相一致, 但其在血液系统肿瘤中作为抑癌基因角色的研究结论不同, 表明 DTX2 的具体作用机制可能因细胞背景和微环境而异^[10-11]。其原因可能与 DTX2 在转录水平表达上调有关。研究表明, 胶质瘤中含溴结构域 4 能在转录水

平上调 DTX2 的表达, 增强癌细胞的增殖及迁移能力^[12]。本研究发现, 肺腺癌组织中 DTX2 蛋白表达上调与 TNM 分期 III A 期及淋巴结转移有关, 提示 DTX2 能够促进肺腺癌的进展。研究表明, 非小细胞肺癌细胞中 DTX2 的表达能与核受体辅活化因子 4 结合, 通过 K48 链促进其泛素化和降解, 抑制非小细胞肺癌细胞铁素体吞噬和铁死亡, 促进癌细胞的恶性增殖^[11]。此外, DTX2 可与组蛋白 H2B 相互作用, 通过组蛋白表观遗传调控增加 CXCL2 和 CXCL6 的转录, 促进肿瘤相关中性粒细胞的浸润和极化, 减弱 CD8⁺T 细胞的浸润和细胞毒性, 促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展^[13]。本研究中, DTX2 阳性的肺腺癌患者预后较差。研究发现, DTX2 通过其 RING 结构域诱导过氧化物酶体 β 氧化酶 17B4 泛素化修饰, 促进其泛素化降解, 抑制癌细胞铁死亡的发生, 降低乐伐替尼的疗效^[14]。此外, DTX2 的表达还能够上调 ADP 核糖基化依赖性调节因子, 促进 DNA 双链损伤修复, 降低放疗治疗的疗效, 而敲低 DTX2 能够恢复癌细胞对 X 射线和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂治疗的敏感性^[15]。

PHF12 是一种表观遗传调控因子, 其结构包括 N 端 PHD 锌指结构域及 C 端保守的 PHD 结构域, 能够招募 HDAC1/2 去乙酰化酶复合物, 调控染色质重塑过程。研究表明, 乳腺癌、肝癌等恶性肿瘤中 PHF12 表达上调, 其能与 PF1 形成转录复合物, 显著促进癌细胞的侵袭、迁移^[16]。本研究中, 肺腺癌组织中 PHF12 表达上调, 与既往研究报道结果相似^[16], 但本研究将 PHF12 的致癌作用扩展至肺腺癌领域, 并明确了其与分期、转移和预后的临床关联, 为其肿瘤学功能提供了直接的临床证据。肺癌中 PHF12 表达上调与转录激活有关, 有学者报道, MYC 通过 N6-甲基腺苷修饰 PHF12 mRNA, 增加 PHF12 mRNA 和蛋白表达, 促进肿瘤发生^[17]。本研究中, PHF12 在 TNM 分期 III A 期、淋巴结转移的肿瘤组织内显著上调, 表明 PHF12 可能促进肺腺癌的肿瘤进展。研究表明, 非小细胞肺癌细胞系中, PHF12 能够转录上调组蛋白去乙酰化酶 1, 激活表皮生长因子受体/AKT 信号通路, 促进肺癌细胞的增殖和迁移^[18]。另有学者在肺鳞癌中发现, 长链非编码 RNA RP11-116G8.5 能够作为分子海绵结合 miR-3150b-3p, 通过上调 PHF12 的表达, 激活转录因子插头框 P4 的表达, 促进癌细胞增殖, 抑制癌细胞凋亡^[19]。本研究中, PHF12 阳性的肺腺癌患者预后较差, 多因素分析显示 PHF12 阳性为影响肺腺癌预后的危险因素。研究表明, PHF12 的表达能够上调 SNAIL2 的表达, 促进细胞的上皮间质转化, 增强癌细胞对放疗治疗的抵抗性, 是新的肿瘤治疗靶点^[6]。本研究分

析发现,肺腺癌中 DTX2 与 PHF12 表达呈正相关,这一结果提示,DTX2 和 PHF12 可能在肺腺癌的发生发展中存在协同作用。DTX2 为 E3 泛素连接酶家族成员,既往研究报道其在多种肿瘤中通过调控 Notch、Wnt 等信号通路参与肿瘤进展,而 PHF12 作为表观遗传调控因子,可通过染色质重塑影响基因转录。DTX2 和 PHF12 可共同调控多个与细胞周期和上皮-间质转化相关的基因,如 Cyclin D1、基质金属蛋白酶 9 等,这可能是二者表达呈正相关的分子基础^[10-19]。

4 结 论

综上所述,本研究发现 DTX2、PHF12 在肺腺癌中表达上调,两者均与 TNM 分期及淋巴结转移相关,是新的肺腺癌预后评估的标志物,为个体化治疗提供新靶点。检测肺腺癌组织中 DTX2、PHF12 的表达,可作为传统临床病理特征如 TNM 分期、组织学分级等的有效补充,帮助临床医生更精准地识别高危复发患者,从而制定个体化的辅助治疗和随访策略。本研究为单中心研究,样本量有限。未来需要通过多中心、大样本的前瞻性研究进一步验证结论的普适性。同时,亟需开展基础实验,在细胞和动物模型中明确 DTX2、PHF12 促进肺腺癌进展的具体分子机制,并探索其作为治疗靶点的可行性,为肺腺癌的治疗提供潜在靶点。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘婧:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张妍妍:实施研究过程,资料搜集整理;郭小军:论文修改;成正祥:进行统计学分析

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] 易芬,王勇,徐爱晖.外周血绝对嗜酸性粒细胞计数水平对肺癌预后的评估价值研究[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(32): 4001-4008. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0899.

[3] 秦翰成,刘婉璐,静雅杰,等.基于 TCGA 数据库分析 DTX2 在肾透明细胞癌组织中表达的临床意义及其对肾癌细胞增殖、迁移与侵袭的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(4): 383-391. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.010.

[4] Li R, Chen Y, Yang B, et al. DTX2 promotes glioma development via regulation of HLTf[J]. *Biol Direct*, 2024, 19(1): 2-11. DOI: 10.1186/s13062-023-00447-w.

[5] Rosina E, Pezzani L, Apuril E, et al. Comparison of first-tier whole-exome sequencing with a multi-step traditional approach for diagnosing paediatric outpatients: An Italian prospective study[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2024, 12(1): 2316-2325. DOI: 10.1002/mgg3.2316.

[6] Sanchez-Vasquez E, Bronner ME, Strobl-Mazzulla PH. Epigenetic inactivation of miR-203 as a key step in neural crest epithelial-to-

mesenchymal transition [J]. *Development*, 2019, 146(7): 1017-1026. DOI: 10.1242/dev.171017.

[7] 郭兰伟,蔡林,朱称心,等.中国人群肺癌疾病负担分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2024, 45(5): 626-632. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231018-00233.

[8] 李艳光,任明明,牛洁婷,等.干扰素蛋白 2 表达抑制肺腺癌细胞增殖和转移能力的研究[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(11): 1174-1179, 1185. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.011.

[9] 马振南,刘福全,赵雪峰,等. DTX2 促进奥沙利铂耐药的结直肠癌细胞增殖、侵袭和上皮间质转化[J]. *南方医科大学学报*, 2025, 45(4): 829-836. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2025.04.18.

[10] Song M, Kuerban M, Zhao L, et al. Inhibition of RFX6 suppresses the invasive ability of tumor cells through the Notch pathway and affects tumor immunity in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11(7): 8012-8022. DOI: 10.3389/fonc.2021.801222.

[11] Liu Z, Liu C, Fan C, et al. E3 ubiquitin ligase DTX2 fosters ferroptosis resistance via suppressing NCOA4-mediated ferritinophagy in non-small cell lung cancer [J]. *Drug Resist Updat*, 2024, 77(9): 1011-1024. DOI: 10.1016/j.drug.2024.101154.

[12] Wu S, Shen SH, Lu F, et al. Bromodomain containing 4 transcriptionally activated Deltex E3 ubiquitin ligase 2 contributes to glioma progression and predicts an unfavorable prognosis [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(6): 313-325. DOI: 10.21037/atm-22-555.

[13] Wu X, Chen J, Chen Y, et al. Targeting Deltex E3 ubiquitin ligase 2 inhibits tumor-associated neutrophils and sensitizes hepatocellular carcinoma cells to immunotherapy [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(7): 2408-2433. DOI: 10.1002/advs.202408233.

[14] Zhang Z, Zhou Q, Li Z, et al. DTX2 attenuates Lenvatinib-induced ferroptosis by suppressing docosahexaenoic acid biosynthesis through HSD17B4-dependent peroxisomal beta-oxidation in hepatocellular carcinoma [J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 81(8): 1012-1024. DOI: 10.1016/j.drug.2025.101224.

[15] Djerir B, Marois I, Dubois JC, et al. An E3 ubiquitin ligase localization screen uncovers DTX2 as a novel ADP-ribosylation-dependent regulator of DNA double-strand break repair [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(8): 1075-1085. DOI: 10.1016/j.jbc.2024.107545.

[16] Kadamb R, Leibovitch BA, Farias EF, et al. Invasive phenotype in triple negative breast cancer is inhibited by blocking SIN3A-PFI interaction through KLF9 mediated repression of ITGA6 and ITGB1 [J]. *Transl Oncol*, 2022, 16(8): 1013-1020. DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101320.

[17] Wu G, Suo C, Yang Y, et al. MYC promotes cancer progression by modulating m(6) A modifications to suppress target gene translation [J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(3): 51519-51526. DOI: 10.15252/embr.202051519.

[18] Kong Y, Jiang R, Zhou H, et al. PHF12 regulates HDAC1 to promote tumorigenesis via EGFR/AKT signaling pathway in non-small cell lung cancer [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 689-696. DOI: 10.1186/s12967-024-05488-x.

[19] Li H, Zhao Q, Tang Z. LncRNA RP11-116G8.5 promotes the progression of lung squamous cell carcinoma through sponging miR-3150b-3p/miR-6870-5p to upregulate PHF12/FOXP4 [J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 226(5): 1535-1546. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153566.

(收稿日期: 2025-09-25)