

• 论 著 •

TBX2 亚家族基因在非小细胞肺癌中的表达及其与预后的关系*

米 瑞¹, 季 源², 曹 焱¹, 任 静¹, 邵 赞¹, 浦寻艺¹, 许传先¹, 刘 艺¹, 胡志刚^{1△}

1. 江苏省无锡市儿童医院/南京医科大学附属无锡儿童医院检验科, 江苏无锡 214023;

2. 苏州大学医学院, 江苏苏州 215123

摘要:目的 分析 TBX2 亚家族基因在非小细胞肺癌(NSCLC)中的表达及其与预后的关系,对机制进行初步探讨。方法 应用生物信息学平台、免疫组织化学染色分析 TBX2 亚家族基因在 NSCLC 中的表达及其与预后的关系,分析 TBX2 亚家族基因间的共表达情况;采用 MethHC 数据库分析 TBX2 低表达情况与其基因启动子区域甲基化的关系。结果 TBX2 亚家族基因在 NSCLC 组织中的表达水平低于正常肺组织($P < 0.05$),并与患者的总生存率具有相关性($P < 0.05$)。MethHC 分析显示,TBX2 亚家族基因在 NSCLC 中的基因启动子区域的甲基化程度明显高于正常肺组织($P < 0.05$)。结论 TBX2 亚家族基因可能成为 NSCLC 的新型检测标志物,其低表达是 NSCLC 预后不良的因素,其低表达现象可能与 NSCLC 患者启动子区域的甲基化程度增高相关。

关键词:肺癌; TBX2 亚家族; 预后; 甲基化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.04.005

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2021)04-0405-07

文献标志码:A

The expression of TBX2 subfamily in non-small cell lung cancer and its relationship with prognosis*

MI Rui¹, JI Yuan², CAO Ye¹, REN Jing¹, SHAO Yun¹, PU Xunyi¹,XU Chuanxian¹, LIU Yi¹, HU Zhigang^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Wuxi Children's Hospital/Wuxi Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214023, China; 2. School of Medicine,

Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215123, China

Abstract: Objective To analyze the expression of TBX2 subfamily in non-small cell lung cancer (NSCLC), its relationship with prognosis, and initially explored its mechanism. **Methods** The expression of TBX2 subfamily were analyzed by bioinformatics and immunohistochemistry in NSCLC; the MethHC data base was used to explore the relationship between the low expression of TBX2 and methylation of gene promoter region. **Results** The expression of TBX2 subfamily in NSCLC was lower than that in normal lung tissue ($P < 0.05$), and was correlated with the overall survival rate of the patients ($P < 0.05$). MethHC analysis showed that the methylation of TBX2 subfamily members in the promoter region of NSCLC was significantly higher than that in normal lung tissues ($P < 0.05$). **Conclusion** TBX2 subfamily may be a new marker of NSCLC. The low expression of TBX2 subfamily is a poor prognostic factor for NSCLC, which may be related to the increased methylation of promoter region in NSCLC patients.

Key words: lung cancer; TBX2 subfamily; prognosis; methylation

肺癌已成为全球癌症相关死亡的主要原因^[1]。随着全世界范围内的城市化、工业化和环境污染加剧,肺癌的病因也变得更加复杂、多样。非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的 85%,依据 WHO 肺癌分类标准,NSCLC 又分为鳞状细胞癌(以下简称“鳞癌”)、腺癌和大细胞肺癌^[2]。在全球范围内肺癌的发病率

逐年增高,放化疗在预防肿瘤进展方面的效果有限,因此,确定其预后标志物和相关风险因素对于提高肺癌患者生存率和改善预后具有重要意义。

T-box 基因家族是一组高等动物转录因子家族(TFs)基因,它们都包含一个高度保守的序列特异性 DNA 结合区域(T-box),TBX2 亚家族是 T-box 家族

* 基金项目:江苏省妇幼健康重点人才项目(FRC201741);江苏省无锡市科技发展基金(医疗卫生)项目(WX18 II AN027)。

作者简介:米瑞,女,技师,主要从事肺癌表观遗传学方面的研究。△ 通信作者,E-mail:jswxhzb@163.com。

本文引用格式:米瑞,季源,曹焱,等. TBX2 亚家族基因在非小细胞肺癌中的表达及其与预后的关系[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(4):

的重要成员^[3]。TBX2 亚家族分类依据主要是序列同源性和表达模式,其成员包括 TBX2、TBX3、TBX4、TBX5^[4]。该亚家族基因两两相互作用(TBX2-TBX3、TBX4-TBX5)在肢体的形成和心脏发育中的作用已得到广泛的研究^[5]。TBX2 被证实于在乳腺癌组织和细胞系中过度表达,同时高表达的 TBX2 与乳腺癌的预后不良高度相关^[6]。有研究表明,TBX3 的过度表达可通过影响细胞的衰老和凋亡,促进细胞的增殖、肿瘤的形成和侵袭过程等多种途径来参与肿瘤的发展进程^[7]。KHALIL 等^[8]的转录组学相关研究发现 TBX4、TBX5 在乳腺癌中具有肿瘤抑制因子的作用。

本研究利用生物信息学和免疫组织化学的方法分析 TBX2 亚家族基因在 NSCLC 中的表达情况及其与预后的关系。采用生物信息学网站在线分析的手法,分析 TBX2 亚家族基因启动子区域的甲基化程度,初步探讨 TBX2 亚家族基因参与肿瘤发生、发展的表观遗传学机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究所使用的 52 例肺鳞癌组织及其配对癌旁组织均来源于南京医科大学附属无锡人民医院病理科。本研究经南京医科大学附属无锡人民医院伦理委员会批准,而且患者本人知情同意。所有的肺鳞癌组织均通过手术取材,冷冻后转移至病理科。本研究中的所有组织标本均由两名病理科医师进行 HE 染色确证为肺鳞癌组织。所有免疫组织化学染色的结果均由两名病理科医师在双盲条件下进行评估,并对全片进行扫描和图像采集。

1.2 方法

1.2.1 生物信息学分析 基于 HUGO 基因命名委员会的基因分类情况(<http://www.genenames.org/cgi-bin/genefamilies/set/766>)^[9],检索出 TBX2 亚家族基因信息,其中包括 TBX2、TBX3、TBX4、TBX5 4 个成员。利用 TBX2/homo、TBX3/homo、TBX4/homo、TBX5/homo 等检索词,于美国国家生物信息中心(NCBI)基因数据库中检索 TBX2 亚家族基因的基因信息。应用软件绘制出该家族成员的转录产物结构,包括其非翻译区、编码序列(外显子)和其他的一些功能结构域,依据 2019 年 9 月 NCBI 数据库的数据进行对比。Oncomine(网址为 www.oncomine.org)是一个在线分析肿瘤基因芯片的数据库^[10],应用 Oncomine 数据库分析 TBX2 亚家族基因在不同癌组织及正常组织中的 mRNA 水平差异。通过基因表达谱动态分析在线网站(GEPIA)^[11]分析 TCGA 和 GTEx 数据库中 TBX2 亚家族基因在肺腺癌和肺鳞癌中的表达情况。利用 Kaplan-Meier Plotter 数据库(网址为 <http://kmplot.com/analysis>)^[12]的肺癌数据集对 TBX2 亚家族基因进行在线生存分析。利用 MethHC 数据库(网址为 <http://MethHC.mbc.nctu.edu.tw>)^[13]对肺癌组织与正常组织中 TBX2 亚家族基因

启动子区域的甲基化程度进行分析。

1.2.2 HE 染色 首先将组织切片在 70 °C 环境下烘烤 4 h,脱蜡,在蒸馏水中保湿,用苏木精染色 1 min,盐酸乙醇分化数秒,流水冲洗,在返蓝液中返蓝,伊红染料中复染,在不同浓度的乙醇中脱水,用二甲苯 I 和二甲苯 II 中进行透明,最后用中性树胶封片,于显微镜下观察组织切片。

1.2.3 免疫组织化学染色 肺癌组织切片脱蜡,水化,然后浸入含 0.3% 过氧化氢的甲醇中 30 min。在 PBS 中清洗 3 次(每次 3 min),在 1% 的封闭血清中封闭 30 min,随后在抗 TBX2、TBX3、TBX4、TBX5 的多克隆抗体中孵育过夜。在 PBS 中清洗 3 次,将载玻片于生物素化的羊抗鼠 IgG 孵育 15 min,然后再次用 PBS 洗涤 3 次。最后,用 DAB 孵育 10 min,观察过氧化物酶的反应。TBX2 亚家族基因 TBX2、TBX3、TBX5 的抗体购自 Abcam 公司,TBX4 的抗体购自 Invitrogen 公司。结果判定:TBX2 亚家族基因的阳性表达位于细胞质和细胞核,呈现淡黄色、黄色或棕黄色。遵循随机化原则,在 200 倍的显微镜下随机捕获 10 个区域和 3 个代表区域,进行阳性程度的大体评估。通过两位病理科医师镜下大体评估结果来判断 TBX2 亚家族基因在肺鳞癌中的表达情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理;计数资料以百分率或频数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用在线 Kaplan-Meier 曲线绘图工具和 logrank 检验分析 NSCLC 患者 TBX2 亚家族基因的 mRNA 表达水平与生存率的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

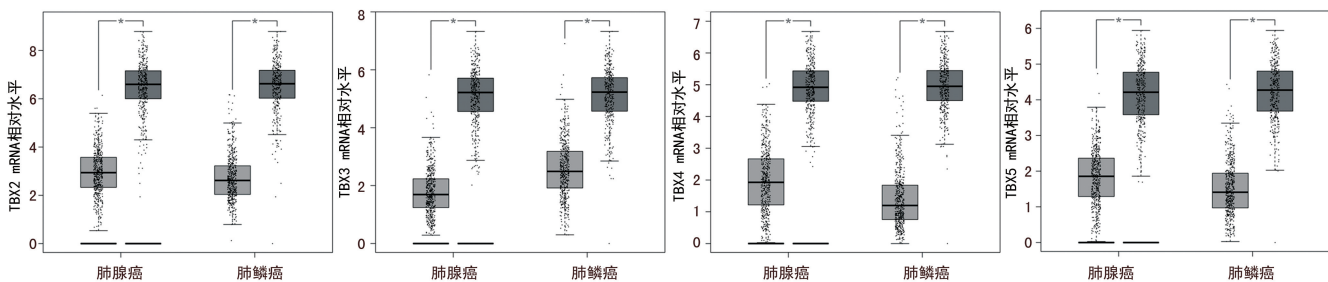
2.1 基于 Oncomine 的 TBX2 亚家族基因在肺癌组织中的转录水平分析 TBX2 在 11 个肺癌数据集的表达较正常肺组织降低;TBX3 在 Oncomine 的 7 个肺癌子集中存在表达降低的现象。TBX4 在 3 个肺癌子集中表达降低。见表 1。

2.2 基于 GEPIA 的 TBX2 亚家族在肺鳞癌和肺腺癌中的 mRNA 水平分析及其与肺癌分期的关系 采用 GEPIA 分析了来自 TCGA 和 GTEx 数据库的 347 例正常肺组织标本和 483 例肺腺癌标本;同时也分析了来自 TCGA 和 GTEx 数据库的 338 例正常肺组织标本和 486 例肺鳞癌标本;与正常肺组织比较,TBX2 亚家族基因 mRNA 水平在肺腺癌组织中均降低($P < 0.05$);同样地,在肺鳞癌组织中的 mRNA 水平也均降低($P < 0.05$),见图 1。依据 TCGA 和 GTEx 数据库提供的肺癌分期信息,对 TBX2 亚家族基因在肺腺癌和鳞癌中的 mRNA 水平和肺癌分期情况生成小提琴图,见图 2;TBX2、TBX3、TBX5 的 mRNA 水平与肺癌分期无相关性($P > 0.05$),但 TBX4 的 mRNA 水平与肺癌分期具有相关性($P < 0.05$)。

表 1 基于 Oncomine 的 TBX2 亚家族基因在不同类型肺癌中的转录水平分析

基因	肺癌类型	倍数变化	P	t	数据集
TBX2	肺腺癌	-24.505	3.78×10^{-10}	-9.516	Bhattacharjee
	肺鳞癌	-46.693	6.00×10^{-10}	-8.135	Bhattacharjee
	肺类癌	-25.725	4.26×10^{-8}	-6.763	Bhattacharjee
	肺腺癌	-2.909	2.91×10^{-28}	-16.145	Landi
	肺腺癌	-3.008	5.72×10^{-12}	-8.718	Su
	肺腺癌	-5.034	3.30×10^{-8}	-8.302	Stearman
	肺腺癌	-2.963	6.19×10^{-14}	-12.194	Okayama
	肺腺癌	-3.184	7.81×10^{-14}	-9.127	Hou
	肺鳞癌	-3.609	9.45×10^{-16}	-11.460	Squamous
	大细胞肺癌	-3.761	2.27×10^{-7}	-7.010	Hou
TBX3	肺腺癌	-2.263	2.53×10^{-12}	-7.810	Selamat
	肺腺癌	-3.479	1.31×10^{-17}	-17.255	Okayama
	肺腺癌	-2.940	1.87×10^{-22}	-13.487	Landi
	肺腺癌	-5.432	1.13×10^{-8}	-7.341	Su
	肺腺癌	-2.190	2.69×10^{-22}	-12.874	Selamat
	肺腺癌	-3.397	1.04×10^{-14}	-9.284	Hou
TBX4	肺鳞癌	-2.098	4.65×10^{-13}	-8.864	Hou
	大细胞肺癌	-2.885	1.97×10^{-8}	-7.752	Hou
	肺腺癌	-2.008	1.10×10^{-17}	-11.291	Hou
TBX5	肺腺癌	-3.066	3.85×10^{-7}	-5.598	Su
	肺腺癌	-3.486	8.96×10^{-12}	-9.775	Okayama
	肺腺癌	-3.191	1.75×10^{-19}	-16.062	Okayama
TBX5	大细胞肺癌	-4.956	6.08×10^{-15}	-13.910	Hou
	肺腺癌	-2.632	2.43×10^{-14}	-9.196	Hou
	肺鳞癌	-2.873	1.20×10^{-15}	-10.977	Hou

注:倍数变化是指与正常肺组织比较。



注: * 表示与正常肺组织比较, $P < 0.05$; 浅色柱状图表示癌组织, 深色柱状图表示正常肺组织。

图 1 TBX2 亚家族基因在肺腺癌、肺鳞癌中的表达水平分析

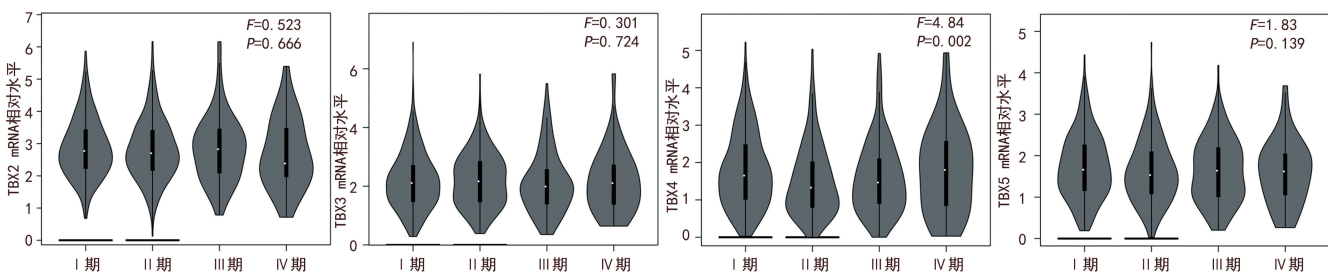
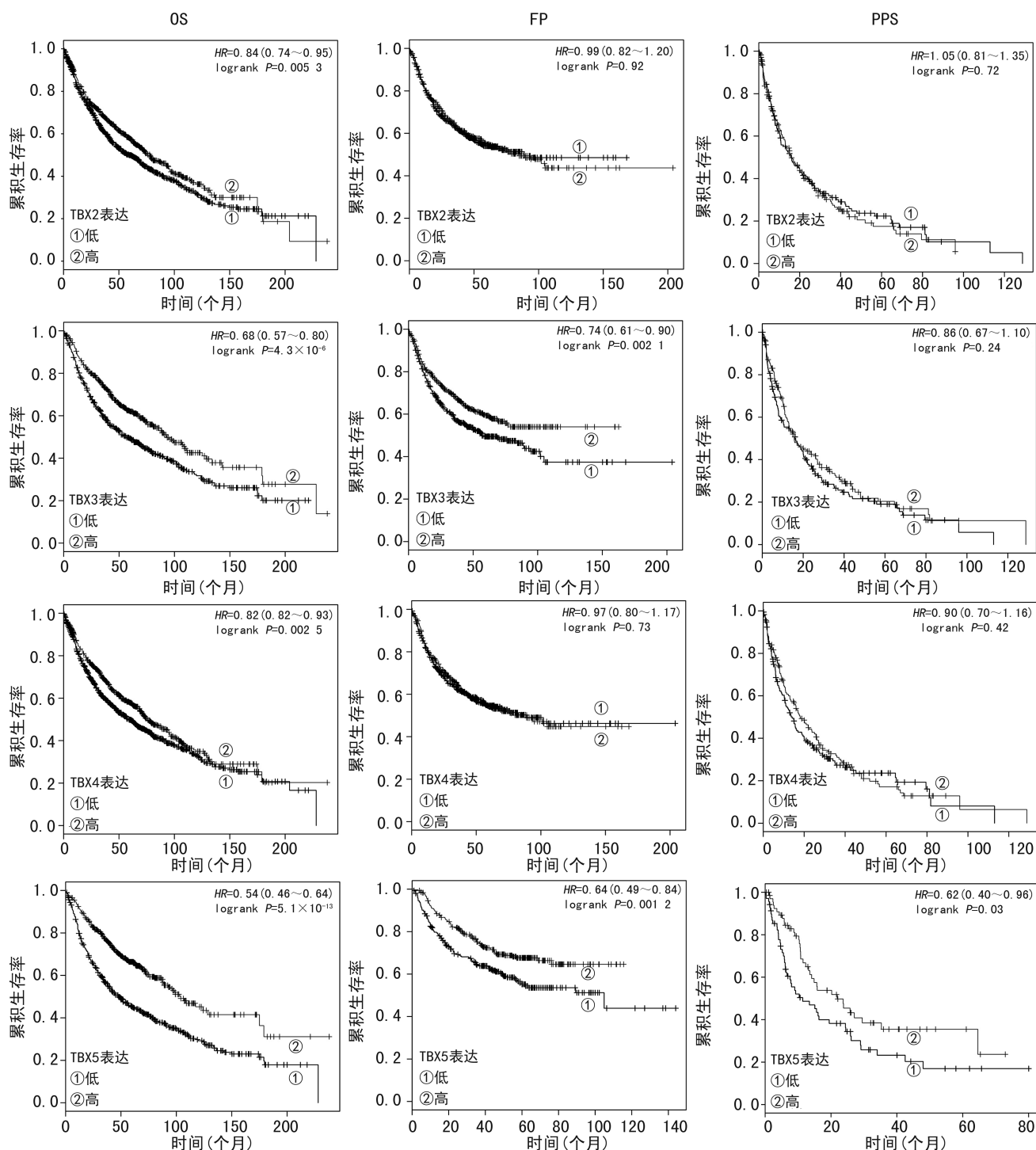


图 2 TBX2 亚家族基因 mRNA 水平与 NSCLC 分期的关系

2.3 TBX2 亚家族基因 mRNA 水平与 NSCLC 患者预后的关系 2 435 例 NSCLC 患者中, Kaplan-Meier 生存曲线和 logrank 检验分析表明, TBX2 亚家族所有成员的 mRNA 水平降低均与 NSCLC 患者的总生

存率具有相关性 ($P < 0.05$); 其中, TBX3 低表达与 NSCLC 患者无进展生存率相关 ($P < 0.05$); TBX5 低表达与 NSCLC 患者的无进展生存率和进展后生存率均具有相关性 ($P < 0.05$), 见图 3。



注: OS 表示总体生存; FP 表示无进展生存; PPS 表示进展后生存。

图 3 TBX2 亚家族基因 mRNA 水平与 NSCLC 患者预后的关系

2.4 免疫组织化学验证 TBX2 亚家族基因在肺癌中的低表达现象 为了进一步验证上述生物信息学分析结果, 本课题组在临床上收集了 52 例肺鳞癌组织标本及其配对癌旁正常肺组织进行免疫组织化学染色, 分析 TBX2 亚家族基因在肺鳞癌中的表达情况。

对肺鳞癌组织及其配对的正常组织进行了 HE 染色, 验证了其癌症的类型及恶性程度。然后, 对收集的肺癌组织标本进行了免疫组织化学染色, 见图 4。与配对的正常肺组织相比, 肺鳞癌组织中的 TBX2、TBX3、TBX4、TBX5 的表达均降低 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 TBX2 亚家族基因在肺鳞癌组织及配对正常肺组织中的阳性表达率分析[n=52, n(%)]

基因名称	肺鳞癌组织	配对正常肺组织	χ^2	P
TBX2	6(11.54)	38(73.08)	43.931	<0.05
TBX3	5(9.62)	33(63.46)	35.350	<0.05
TBX4	9(17.31)	41(78.85)	37.016	<0.05
TBX5	4(7.69)	39(75.00)	54.357	<0.05

2.5 TBX2 亚家族基因之间的共表达情况 采用 Oncomine 对肺癌标本的 TBX2 亚家族基因共表达情况进行了分析,发现 TBX5 与 TBX2、TBX3 存在共表达现象。除此之外,使用 GEPIA 进行 TBX2 亚家族基因共表达情况的分析,在肺腺癌和肺鳞癌的标本中 TBX2 与 TBX4 的表达水平相关($r = 0.50, P < 0.05$),TBX2 与 TBX5 的表达水平相关($r = 0.48, P < 0.05$),TBX4 与 TBX5 的表达水平相关($r = 0.63, P < 0.05$),见图 5。两个数据库的综合分析表明,TBX2 与 TBX5 具有共表达的现象。

2.6 肺腺癌和肺鳞癌中 TBX2 亚家族基因启动子区域的甲基化程度 利用 MethHC 网站对 TBX2 亚家族基因在肺腺癌和肺鳞癌中的低表达现象与该家族基因启动子区域甲基化的相关性进行分析。肺腺癌组织与正常组织比较,TBX2 基因启动子区域的甲基化程度增高($P < 0.05$);但肺鳞癌组织与正常组织比

较,该区域的甲基化程度差异无统计学意义($P > 0.05$)。TBX3、TBX4、TBX5 基因无论是在肺腺癌还是肺鳞癌组织中,与正常组织相比,其启动子区域的甲基化程度都增高($P < 0.05$)。

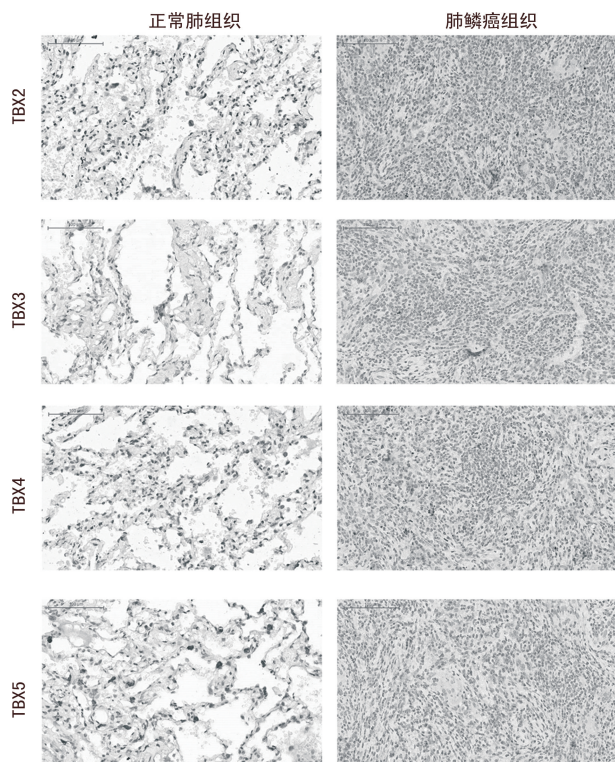


图 4 肺鳞癌组织及其配对正常肺组织的免疫组织化学染色

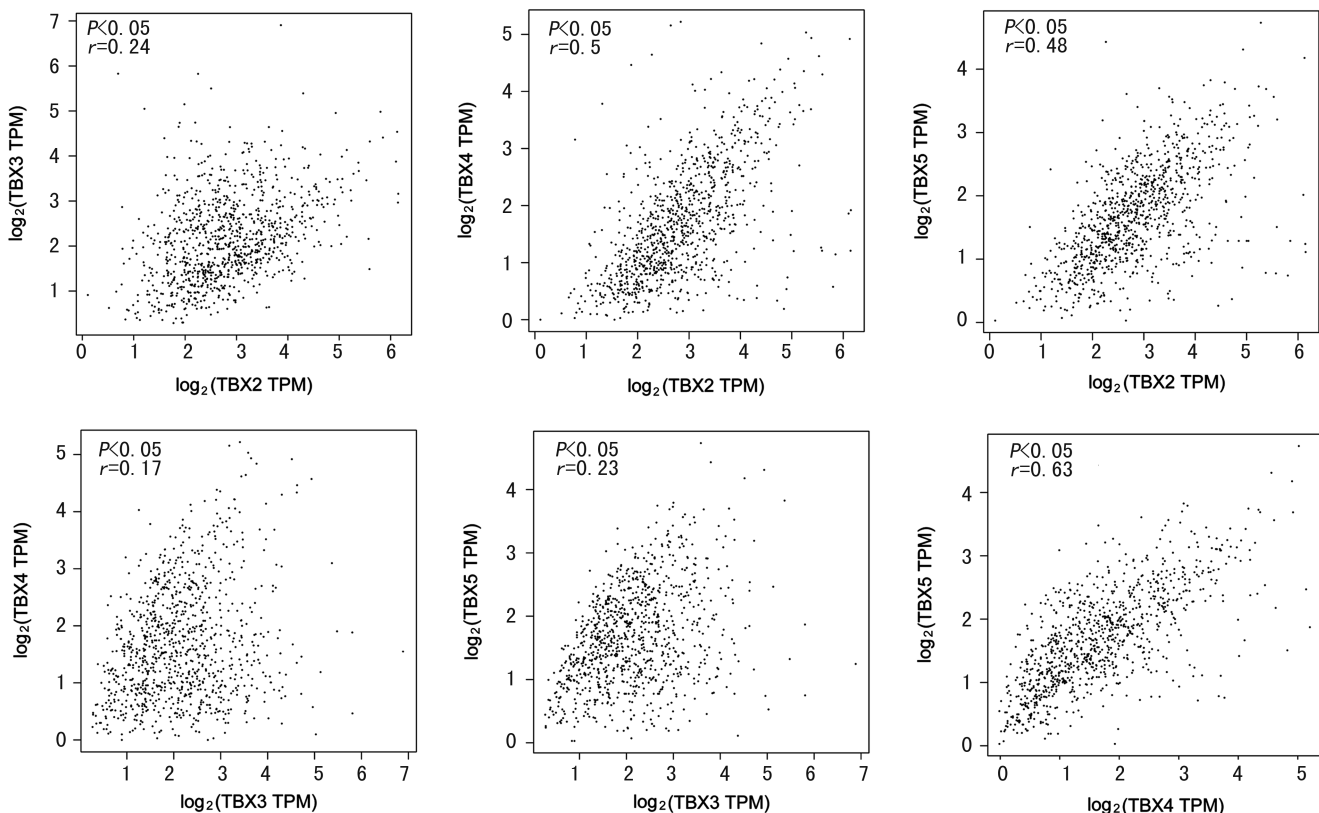


图 5 GEPIA 中 TBX2 亚家族基因的共表达情况分析

3 讨 论

TBX2 亚家族基因已被报道与人类多种疾病有关^[14],其在癌变过程中的作用也被进一步确认^[15],但 TBX2 亚家族基因在肺癌发生和预后中的作用仍不清楚。本研究的结果显示, TBX2 亚家族基因的低表达与 NSCLC 患者的预后不良具有相关性;通过免疫组织化学的方法,验证了 TBX2 亚家族基因在肺癌中的低表达现象;同时,利用生物信息学的手段发现 TBX2 亚家族基因的在 NSCLC 中的低表达现象可能与其对应启动子区域的甲基化程度增高密切相关。

早期的研究发现, TBX2 在乳腺癌、膀胱癌等癌症中高表达^[6,16]。TBX2 可通过招募一系列抑制复合物与 EGR1 反应性启动子结合,从而导致乳腺癌细胞不受控制地增殖^[17]。与之不同的是,在本研究中, TBX2 的表达模式与乳腺癌和膀胱癌恰恰相反。Oncomine 和 GEPIA 的数据分析以及免疫组织化学染色的结果都表明, TBX2 在 NSCLC 患者体内表达显著下调。本研究证实, TBX2 亚家族基因在 NSCLC 中的低表达模式,与其亚家族基因启动子区域的高度甲基化密切相关。但目前的没有证据证实 TBX2 与 NSCLC 的分期相关。TBX3 在大多数人类恶性肿瘤如黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌和膀胱癌中都存在过表达的现象, TBX3 的高表达通常提示着肿瘤的转移和预后不良,其机制为 TBX3 抑制 E-cadherin 的表达从而促进了肿瘤的侵袭^[18]。与之不同的是,本研究 Oncomine、GEPIA 以及免疫组织化学的分析结果都表明 TBX2 在 NSCLC 中呈现低表达模式。TBX3 与 NSCLC 患者的预后具有相关性, TBX3 低表达是 NSCLC 患者总生存率降低的独立影响因素。研究发现, TBX4 的低表达是 2 期胰腺导管癌患者总生存率的独立预后因素, TBX4 的低表达提示 2 期胰腺导管癌患者预后较差^[19]。一项关于肺成纤维细胞的转录组测序表明, 肺癌相关的成纤维细胞 TBX4 表达下调且启动子区域高度甲基化,提示 TBX4 的表观遗传沉默与肺癌成纤维细胞表型改变有关^[20]。与 HORIE 等^[20]的研究结果相似, 本研究表明, 与正常组织相比, TBX4 在 NSCLC 患者组织中表达降低; TBX4 的低表达与肺癌患者的低生存率具有相关性。TBX4 的表达在不同分期的 NSCLC 间差异显著, 这与其在胰腺导管癌中的作用相一致。早期的研究表明, TBX5 在哺乳动物的前肢和心脏发育中发挥重要作用, 然而关于其在肿瘤进程中作用仍有待阐明^[21-22]。ROSENBLUH 等^[23]的报道指出, 在结肠癌的发生发展过程中 TBX5 与 β -catenin 和 Yes 相关蛋白 1(YAP1)形成的复合物是肿瘤细胞生存所必需的, 其他的肿瘤中也有类似的现象。在胃癌患者中, TBX5 已被验证其高表达与 1 期和 2 期胃癌患者的总生存率降低相关^[24]。本研究发

现, TBX5 同样在 NSCLC 的癌组织中呈现表达降低的趋势, 更为重要的发现是低表达的 TBX5 与肺癌患者的低总生存率、无进展生存率、进展后生存率均有相关性。共表达分析的结果表明, TBX2 与 TBX5 具有共表达的现象。

综上所述, 4 个 TBX2 亚家族基因在 NSCLC 患者组织中均呈现低表达模式, TBX2 亚家族基因在 NSCLC 中的低表达现象是 NSCLC 预后不良的因素。该低表达模式可能与 NSCLC 患者该家族基因启动子区域的高度甲基化密切相关。

参考文献

- [1] BARTA J A, POWELL C A, WISNIVESKY J P. Global epidemiology of lung cancer[J]. *Ann Glob Health*, 2019, 85(1):8.
- [2] MCKAY J D, HUNG R J, HAN Y, et al. Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(7):1126.
- [3] NIALL F, JESTER B, CONANT G C, et al. The T box regulatory element controlling expression of the class I lysyl-tRNA synthetase of *Bacillus cereus* strain 14579 is functional and can be partially induced by reduced charging of asparaginyl-tRNA^{Asn}[J]. *BMC Microbiol*, 2010, 10(1):196.
- [4] DOUGLAS N C, HENG K, SAUER M V, et al. Dynamic expression of Tbx2 subfamily genes in development of the mouse reproductive system[J]. *Dev Dyn*, 2012, 241(2):365-375.
- [5] HARIRI F, NEMER M, NEMER G. T-box factors: insights into the evolutionary emergence of the complex heart[J]. *Ann Med*, 2012, 44(7):680-693.
- [6] DOUGLAS N C, PAPAIOANNOU V E. The T-box transcription factors TBX2 and TBX3 in mammary gland development and breast cancer[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2013, 18(2):143-147.
- [7] WILLMER T, COOPER A, PERES J, et al. The T-Box transcription factor 3 in development and cancer[J]. *Biosci Trends*, 2017, 11(3):254-266.
- [8] KHALIL A, DEKMAK B, BOULOS F, et al. Transcriptional alterations in lung adenocarcinoma unveil new mechanisms targeted by the TBX2 subfamily of tumor suppressor genes[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:482.
- [9] POVEY S, LOVERING R, BRUFORD E, et al. The HUGO gene nomenclature committee (HGNC) [J]. *Hum Genet*, 2001, 109(6):678-680.
- [10] RHODES D R, YU J, SHANKER K, et al. ONCOMINE: a cancer microarray database and integrated data-mining platform[J]. *Neoplasia*, 2004, 6(1):1-6.
- [11] TANG Z, LI C, KANG B, et al. GEPIA: a web server for

- cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(1):98-102.
- [12] GYORFFY B, SUROWIAK P, BUDCZIES J, et al. Online survival analysis software to assess the prognostic value of biomarkers using transcriptomic data in non-small-cell lung cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82241.
- [13] HUANG W Y, HSU S D, HUANG H Y, et al. MethHC: a database of DNA methylation and gene expression in human cancer[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(Database issue):D856-D861.
- [14] KARIM M, RANA M S, FRANCOU A, et al. Identification of a Tbx1/Tbx2/Tbx3 genetic pathway governing pharyngeal and arterial Pole morphogenesis[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(6):1217-1229.
- [15] WANG B, LINDLEY L E, FERNANDEZ-VEGA V, et al. The T box transcription factor TBX2 promotes epithelial-mesenchymal transition and invasion of normal and malignant breast epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e41355.
- [16] BEUKERS W, RAJU K, MASIU S R G, et al. Stratification based on methylation of TBX2 and TBX3 into three molecular grades predicts progression in patients with pTa-bladder cancer[J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(4): 515-522.
- [17] CRAWFORD N T, MCINTYRE A J, MCCORMICK A, et al. TBX2 interacts with heterochromatin protein 1 to recruit a novel repression complex to EGR1-targeted promoters to drive the proliferation of breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2019, 38(31):5971-5986.
- [18] BOYD S C, MIJATOV B, PUPO G M, et al. Oncogenic B-RAF(V600E) signaling induces the T-Box3 transcriptional repressor to repress E-cadherin and enhance melanoma cell invasion[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(5): 1269-1277.
- [19] ZONG M, MENG M, LI L. Low expression of TBX4 predicts poor prognosis in patients with stage II pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(8): 4953-4963.
- [20] HORIE M, MIYASHITA N, MIKAMI Y, et al. TBX4 is involved in the super-enhancer-driven transcriptional programs underlying features specific to lung fibroblasts[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 314(1): L177-L191.
- [21] STEIMLE J D, MOSKOWITZ I P. TBX5: a key regulator of heart development[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2017, 122: 195-221.
- [22] GHOSH T K, APARICIO-SANCHEZ J J, BUXTON S, et al. Acetylation of TBX5 by KAT2B and KAT2A regulates heart and limb development[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 114:185-198.
- [23] ROSENBLUH J, NIJHAWAN D, COX A G, et al. β -Catenin-Driven cancers require a YAP1 transcriptional complex for survival and tumorigenesis[J]. *Cell*, 2012, 151(7):1457-1473.
- [24] YAN Z, LI Y F, WEI W, et al. High expression level of T-box transcription factor 5 predicts unfavorable survival in stage I and II gastric adenocarcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(4):2021-2026.

(收稿日期:2020-03-23 修回日期:2020-09-27)

(上接第 404 页)

或 MSSA 是感染还是定植菌。

虽然 MRSA 是感染菌还是定植菌需要通过常规细菌培养以及和临床医生沟通后才能判断,对 mecA 基因以外的其他耐药基因的检测也需后续研究,但本研究建立的多重荧光定量 PCR 检测法相对于常规方法能更简便、快速、高灵敏、高特异地鉴定临床标本和菌株中的 MRSA,提高了 MRSA 的检出率,减少了漏检风险,对早期院内感染的防控和临床抗菌药物的合理使用具有重要价值。

参考文献

- [1] ROJO A, AGUINAGA A, MONECKE S, et al. Staphylococcus aureus genomic pattern and atopic dermatitis: may factors other than superantigens be involved [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33(4): 651-658.
- [2] DENG Y, LIU J, PETERS B M, et al. Antimicrobial resistance investigation on Staphylococcus strains in a local hospital in Guangzhou, China, 2001 - 2010 [J]. *Microb Drug Resist*, 2015, 21(1):102-104.
- [3] 李秀, 张彦宏, 李杰, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药机制分析[J]. *山西医药杂志*, 2018, 47(11):1334-1336.
- [4] BLAZQUEZ B, LLARRULL L I, LUQUE-ORTEGA J R, et al. Regulation of the expression of the β -lactam antibiotic-resistance determinants in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) [J]. *Biochemistry*, 2014, 53(10):1548-1550.
- [5] 李耀华, 费春荣, 叶爱春. 实时荧光 PCR 快速检测耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的临场评估[J]. *诊断学理论与实践*, 2011, 10(5):449-453.
- [6] 李雪寒, 李一荣. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药机制及检测方法研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(5): 586-590.

(收稿日期:2020-01-05 修回日期:2020-08-07)