

• 论 著 •

宫颈癌组织中 Zac1 和 LEF1 的表达及临床意义*

刘 燕,朱 莉,田 冰[△]

湖南省常德市妇幼保健院病理科,湖南常德 415000

摘 要:**目的** 探讨宫颈癌患者中多形性腺瘤基因样锌指因子 1(Zac1)与淋巴增强子结合因子 1(LEF1)的表达及其临床意义。**方法** 选取 2014 年 5 月至 2017 年 5 月该院诊治的 83 例宫颈癌患者为研究对象。采用实时荧光定量 PCR 检测宫颈癌组织和癌旁组织中 Zac1 与 LEF1 的相对表达水平;采用统计学分析癌组织中 Zac1、LEF1 的表达与宫颈癌患者临床病理特征的关系;采用 Pearson 相关分析 Zac1 和 LEF1 相对表达水平的相关性;采用 Kaplan-Meier 生存分析 Zac1、LEF1 的表达对宫颈癌患者生存预后的影响;采用多因素 COX 回归分析影响宫颈癌患者生存预后的危险因素。**结果** 与癌旁组织比较,宫颈癌组织中 Zac1 的相对表达水平较低,LEF1 相对表达水平较高($P<0.05$)。宫颈癌中 Zac1 与 LEF1 的相对表达水平呈负相关($r=-0.570, P<0.001$)。宫颈癌中 Zac1、LEF1 的相对表达水平与肿瘤 FIGO 分期及淋巴结转移有关($P<0.05$),与年龄、病理类型、肿瘤分化程度和浸润深度无关($P>0.05$)。低 Zac1 表达的宫颈癌患者的生存率明显低于高 Zac1 表达患者,高 LEF1 表达的宫颈癌患者的生存率明显低于低 LEF1 表达患者($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示,Zac1 低表达($HR=2.473, 95\%CI\ 1.560\sim4.610$),LEF1 高表达($HR=1.780, 95\%CI\ 1.091\sim2.283$),肿瘤 FIGO 分期 II 期($HR=1.731, 95\%CI\ 1.112\sim2.502$)及淋巴结转移($HR=2.810, 95\%CI\ 1.353\sim4.816$)是宫颈癌患者生存预后的危险因素。**结论** 宫颈癌中 Zac1 表达降低,LEF1 表达升高,两者的表达与肿瘤 FIGO 分期和淋巴结转移有关,是新的评价宫颈癌预后的肿瘤标志物。

关键词:宫颈癌; 多形性腺瘤基因样锌指因子 1; 淋巴增强子结合因子 1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.10.014

中图法分类号:R737.33

文章编号:1673-4130(2022)10-1216-05

文献标志码:A

Expression and clinical significance of Zac1 and LEF1 in cervical cancer tissues*

LIU Yan, ZHU Li, TIAN Bing[△]

Department of Pathology, Changde Maternal and Child Health Hospital, Changde, Hunan 415000, China

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of pleomorphic adenoma gene-like zinc finger factor 1 (Zac1) and lymphoid enhancer binding factor 1 (LEF1) in cervical cancer patients. **Methods** A total of 83 cervical cancer patients diagnosed and treated in the hospital from May 2014 to May 2017 were selected as the research objects. The relative expression levels of Zac1 and LEF1 in cervical cancer tissues and adjacent tissues were detected by real-time quantitative PCR. The relationship between the expression of Zac1 and LEF1 in cancer tissue and the clinicopathological characteristics of cervical cancer patients was statistically analyzed. Pearson correlation was used to analyze the correlation between the relative expression levels of Zac1 and LEF1. Kaplan-Meier survival analysis was used to analyze the effect of Zac1 and LEF1 expression on the survival and prognosis of cervical cancer patients. Multivariate COX regression was used to analyze the risk factors affecting the survival and prognosis of cervical cancer patients. **Results** Compared with adjacent tissues, the relative expression level of Zac1 in cervical cancer tissues was lower, and the relative expression level of LEF1 was higher ($P<0.05$). The relative expression levels of Zac1 and LEF1 in cervical cancer were negatively correlated ($r=-0.570, P<0.001$). The relative expression levels of Zac1 and LEF1 in cervical cancer were related to tumor FIGO stage and lymph node metastasis ($P<0.05$), but not to age, pathological type, tumor differentiation and depth of invasion ($P>0.05$). The survival rate of cervical cancer patients with low Zac1 expression was significantly lower than that of patients with high Zac1 expression, and the survival rate of cervical cancer patients with high LEF1 expression was significantly lower than that of patients with low LEF1 expression ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that low expression

* 基金项目:湖南省卫生健康委科研计划课题(B20170317)。

作者简介:刘燕,女,技师,主要从事妇科肿瘤病理相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:11560800@qq.com。

of *Zac1* ($HR=2.473, 95\%CI\ 1.560-4.610$), high expression of *LEF1* ($HR=1.780, 95\%CI\ 1.091-2.283$), tumor FIGP stage II ($HR=1.731, 95\%CI\ 1.112-2.502$) and lymph node metastasis ($HR=2.810, 95\%CI\ 1.353-4.816$) were risk factors for survival prognosis of cervical cancer patients. **Conclusion** The expression of *Zac1* is decreased and the expression of *LEF1* is increased in cervical cancer. The expressions of both are related to FIGO staging and lymph node metastasis. They are new tumor markers for evaluating the prognosis of cervical cancer.

Key words: cervical cancer; pleomorphic adenoma gene-like zinc finger factor 1; lymphoid enhancer binding factor 1

宫颈癌是女性较为常见的肿瘤。全球范围内,宫颈癌每年约 50 万新发病例,每年死亡例数高达 26 万例^[1]。临床上,宫颈癌的治疗以手术治疗为主,近年来,靶向药物和免疫检查抑制剂在临床的广泛使用,使肿瘤患者获得良好的治疗疗效及生存预后^[2]。但在治疗过程中宫颈癌患者仍存在治疗抵抗或不敏感的现象^[3]。深入研究宫颈癌的发病机制,对宫颈癌的诊断和治疗意义重大。多形性腺瘤基因样锌指因子 1 (*Zac1*) 的编码基因位于人类 6 号染色体,该基因蛋白具有典型的锌指蛋白结构。*Zac1* 在胚胎组织及女性子宫内膜组织中表达较高。肿瘤中 *Zac1* 主要发挥抑癌基因作用。研究表明,在肝癌^[4]、结直肠癌^[5] 和肾细胞癌^[6] 等恶性肿瘤中 *Zac1* 表达下调,引起肿瘤细胞的无限增殖,抑制肿瘤细胞的凋亡,导致肿瘤患者的预后不良^[5]。淋巴增强子结合因子 1 (*LEF1*) 的编码基因位于 4q25,该基因编码蛋白能结合并激活 T 细胞受体- α 增强子,在细胞分化和毛囊形态发生中发挥作用^[7]。*LEF1* 在前列腺癌^[8]、膀胱癌^[9] 等恶性肿瘤中表达上调,通过激活 Wnt 途径,促进肿瘤细胞发生上皮间质转化,促进肿瘤细胞侵袭及转移,导致肿瘤进展^[10]。本研究通过检测宫颈癌中 *Zac1*、*LEF1* 的表达,分析两者与宫颈癌患者预后的关系,探讨 *Zac1*、*LEF1* 的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 5 月至 2017 年 5 月于本院诊治的 83 例宫颈癌患者的临床资料。纳入标准:(1)经病理学检查确诊为宫颈癌,由两位病理医师共同诊断;(2)无放化疗史;(3)宫颈癌患者一般状况良好,卡氏功能状态评分 >70 分。排除标准:(1)合并其他肿瘤;(2)合并宫颈良性病变;(3)合并重度脏器功能衰竭。宫颈癌患者年龄 32~75 岁,平均(47.1 $\pm$ 5.3)岁;宫颈鳞癌 60 例,宫颈腺癌 23 例;高中分化 50 例,低分化 33 例;肿瘤 FIGO 分期:Ⅰ期 55 例,Ⅱ期 28 例;肌层浸润深度:浅肌层 54 例,深肌层 29 例;合并淋巴结转移 18 例,无淋巴结转移 65 例。所有宫颈癌患者均签署知情同意书,符合赫尔辛基宣言原则,经本院医学伦理委员会审核通过。所有宫颈癌患者出院后均予以随访,以门诊或电话方式进行,随访内容包括生存情况等。随访终止日期 2021 年 5 月,随访 3~48 个月,中位随访时间 31.2 个月。

1.2 方法 实时荧光定量 PCR(qPCR)检测,取术中黄豆粒大小宫颈癌组织和癌旁组织,癌旁组织距癌组织 2 cm 以上,经病理检查明确为正常宫颈组织,组织来源与宫颈癌来源一致。实验前称取 50 mg 组织,组织研钵研磨后,离心去除细胞碎片。用 Trizol 试剂提取组织中 RNA,溶于 DEPC 水,用 Narodrop2000 检测 RNA 浓度。以 RNA 为模板,进行反转录,合成模板 cDNA。然后以 cDNA 为模板,利用 qPCR 检测 *Zac1*、*LEF1* mRNA 的表达。*Zac1* 上游引物:5'-CCCAGAAATCTCACCAGTGTG-3', *Zac1* 下游引物:5'-GTGCCTCTTATAGCCCAGCAT-3', *LEF1* 上游引物:5'-TGCCAAATATGAATAACGACCCA-3', *LEF1* 下游引物:5'-GAGAAAAGTGCTCGTCACTGT-3',内参 GAPDH 上游引物:5'-CTGGGC-TATAAGAGGCACCTG-3',内参 GAPDH 下游引物:3'-CTTTTCCTTGTTCCGCTAGG-5'。qPCR 引物的设计合成由北京天一辉远生物公司完成。qPCR 反应条件为:95℃预变性 5 min,95℃变性 40 s,62℃退火 1 min,70℃延伸 30 s,35 个循环。qPCR 反应总体积为 10 μ L,模板 1 μ L,前后引物各 1 μ L,SYBR premix Taq II 5 μ L,去离子水 2 μ L。每个标本实验重复 3 次。*Zac1*、*LEF1* 的相对表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算, $\Delta Ct = Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{\text{GAPDH}}$; $\Delta\Delta Ct = Ct_{\text{样品}} - Ct_{\text{对照}}$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行处理和分析,采用 Graphpad 8.0 软件绘图。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析宫颈癌中 *Zac1* 与 *LEF1* 相对表达水平的关系;采用 Kaplan-Meier 生存分析 *Zac1*、*LEF1* 表达与宫颈癌患者预后的关系;采用多因素 Cox 比例风险模型分析影响宫颈癌患者生存预后的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈癌组织和癌旁组织 *Zac1* 和 *LEF1* 相对表达水平比较 宫颈癌组织与癌旁组织中 *Zac1* 的相对表达水平分别为 0.831 ± 0.134 、 4.613 ± 0.347 ,*LEF1* 的相对表达水平分别为 5.212 ± 0.457 、 0.968 ± 0.131 。宫颈癌中 *Zac1* 的相对表达水平明显低于癌

旁组织($t=92.629, P<0.001$),宫颈癌中 LEF1 的相对表达水平明显高于癌旁组织($t=81.330, P<0.001$)。见图 1。

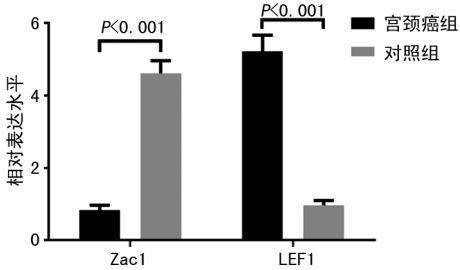


图 1 宫颈癌组织和癌旁组织中 Zacl 和 LEF1 相对表达水平比较

2.2 Zacl 与 LEF1 表达之间的相关性 结果表明 Zacl 与 LEF1 的表达呈负相关($r=-0.570, P<0.001$)。见图 2。

2.3 Zacl、LEF1 表达与临床病理特征间的关系 宫颈癌中 Zacl、LEF1 的相对表达水平与肿瘤 FIGO 分期和淋巴结转移有关。肿瘤 FIGO 分期Ⅱ期癌组织中 Zacl 的表达明显低于 FIGO 分期Ⅰ期($P<0.05$);有淋巴结转移癌组织中 Zacl 的表达明显低于无淋巴结转移($P<0.05$)。肿瘤 FIGO 分期Ⅱ期癌组织中 LEF1 的表达明显高于 FIGO 分期Ⅰ期($P<0.05$);有淋巴结转移癌组织中 LEF1 的表达明显高于无淋巴结转移($P<0.05$)。见表 1。

2.4 Zacl、LEF1 的表达与宫颈癌患者生存预后的关

系 本研究中,对 83 例宫颈癌患者进行随访,随访过程中无失访,死亡 22 例,生存率为 73.5%(61/83)。以 Zacl 相对表达水平的平均数 0.831 为临界值,分为低 Zacl 表达组 42 例,高 Zacl 组 41 例。低 Zacl 表达组生存率为 61.9%(26/42),明显低于高 Zacl 表达组的 85.4%(35/41),差异有统计学意义($\chi^2=5.801, HR=1.79, 95\%CI\ 1.13\sim2.84, P=0.016$)。以 LEF1 相对表达水平的平均数 5.212 为临界值,低 LEF1 表达组 40 例,高 LEF1 表达组 43 例。高 LEF1 表达组生存率为 67.4%(29/43),明显低于低 LEF1 表达组的 80.0%(32/40),差异有统计学意义($\chi^2=4.431, HR=1.66, 95\%CI\ 1.04\sim2.63, P=0.035$)。见图 3。

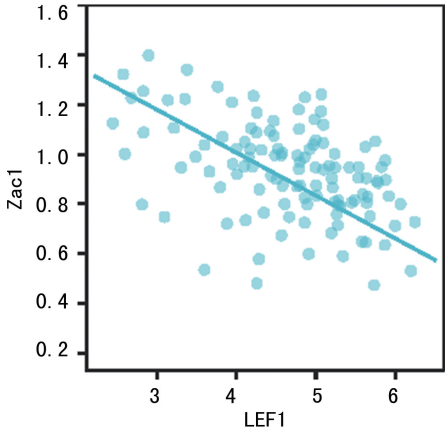


图 2 Zacl 与 LEF1 表达之间的相关性

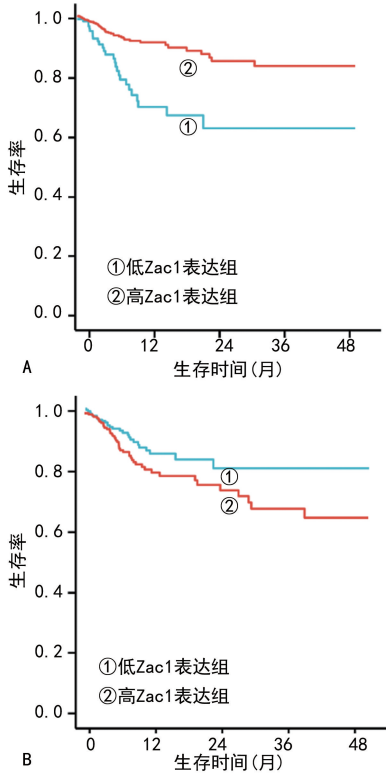
表 1 Zacl、LEF1 的表达与宫颈癌临床病理特征的关系

参数	n	Zacl			LEF1		
		$\bar{x}\pm s$	t	P	$\bar{x}\pm s$	t	P
年龄(岁)							
<60	42	0.854±0.141	1.578	0.119	5.117±0.437	1.943	0.055
≥60	41	0.807±0.130			5.309±0.463		
病理类型							
鳞癌	60	0.820±0.115	1.280	0.204	5.202±0.379	0.336	0.738
腺癌	23	0.860±0.156			5.238±0.561		
肿瘤 FIGO 分期							
Ⅰ期	55	0.931±0.128	8.675	<0.001	4.915±0.404	8.149	<0.001
Ⅱ期	28	0.635±0.179			5.795±0.568		
分化程度							
高中分化	50	0.852±0.123	1.675	0.098	5.176±0.446	0.861	0.392
低分化	33	0.799±0.165			5.267±0.507		
浸润深度							
浅肌层	54	0.847±0.126	1.380	0.171	5.153±0.432	1.622	0.109
深肌层	29	0.801±0.175			5.322±0.489		
淋巴结转移							
有	18	0.611±0.179	7.841	<0.001	6.638±0.659	15.382	<0.001
无	65	0.892±0.120			4.817±0.367		

2.5 多因素 COX 回归分析宫颈癌患者生存预后的影响因素 以宫颈癌患者的生存情况为因变量(赋值 1=死亡,0=存活),纳入 FIGO 分期(赋值 1=Ⅰ期,2=Ⅱ期)、淋巴结转移(赋值 1=伴淋巴结转移,0=无

淋巴结转移)、Zacl(赋值 1=低表达,2=高表达)、LEF1(赋值 1=高表达,2=低表达)为自变量。多因素 Cox 回归分析结果表明,Zacl 低表达($HR=2.473, 95\%CI\ 1.560\sim4.610$),LEF1 高表达($HR=$

1.780, 95% CI 1.091 ~ 2.283), FIGO 分期 II 期 (HR=1.731, 95% CI 1.112 ~ 2.502) 及淋巴结转移 (HR=2.810, 95% CI 1.353 ~ 4.816) 是宫颈癌患者生存预后的危险因素。见表 2。



注:A 为 ZAC1 相对表达水平与宫颈癌患者生存预后的关系;B 为 LEF1 相对表达水平与宫颈癌患者生存预后的关系。

图 3 ZAC1、LEF1 相对表达水平与宫颈癌患者生存预后的关系

表 2 影响宫颈癌患者生存预后的危险因素						
指标	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
淋巴结转移	0.969	0.423	5.516	0.013	2.810	1.353~4.816
肿瘤 FIGO 分期	0.476	0.223	4.195	0.031	1.731	1.112~2.502
Zac1	0.905	0.273	9.501	0.002	2.473	1.560~4.610
LEF1	0.544	0.230	6.035	0.004	1.780	1.091~2.283

3 讨 论

我国是宫颈癌发病率较高的国家,每年发病率高达 16.6/100 000,严重威胁我国女性的身体健康^[11]。随着我国宫颈癌筛查的普及和人乳头瘤病毒疫苗的推广,使得早期预防宫颈癌成为可能。但对于转移性宫颈癌及复发性宫颈癌患者,传统的手术及放化疗疗效较差,5 年生存率仅有 60%^[12]。因此,深入探讨宫颈癌发生的分子机制,寻找新的诊断治疗靶点,对于指导宫颈癌患者的个体化治疗,具有重要的意义。

Zac1 由 PLAGL1 基因编码,是含有 7 个锌指结构的转录因子,在多种类型的胚胎组织和子宫内膜组织中高表达。功能上,Zac1 作为转录因子与靶基因的启动子区域结合,调控靶基因的表达,在胚胎发育、细

胞凋亡和细胞周期停滞中发挥重要调控功能^[13]。例如,Zac1 可以与核受体(如 p53 和组蛋白乙酰转移酶)结合并促进 p53 的转录活性,诱导细胞周期停滞和细胞凋亡^[14]。因此,在肿瘤中 Zac1 是一种重要的肿瘤抑制因子。本研究宫颈癌患者中 Zac1 的相对表达水平降低。目前在肿瘤中调控 Zac1 表达的机制还不清楚。LE 等^[15]发现,Zac1 受 miR-125b 的表达调控,肿瘤中 miR-125b 表达上调能够促进 Zac1 mRNA 的降解,抑制 Zac1 的表达。此外,Zac1 的表达还受到表观遗传学修饰的调控,肿瘤中 Zac1 基因启动区域 CpG 岛处的高甲基化,能够明显抑制 Zac1 的表达^[16]。进一步研究 Zac1 在宫颈癌中表达的临床意义发现,Zac1 的低表达与宫颈癌较高的肿瘤 FIGO 分期及淋巴结转移有关,提示 Zac1 的低表达促进宫颈癌的肿瘤进展。SU 等^[16]研究表明,肿瘤中 Zac1 的表达下调能够促进肿瘤细胞发生上皮间质转化,提高宫颈癌细胞的迁移及侵袭能力,促进肿瘤的转移。此外,肿瘤中 Zac1 的低表达导致其促进 p53 蛋白转录的能力降低,细胞周期阻滞能力丧失,肿瘤细胞过度增殖,致使肿瘤分期升高^[14]。因此,Zac1 表达的降低与肿瘤的发生和进展相关。本研究利用 Kaplan-Meier 生存分析亦证实 Zac1 低表达的宫颈癌患者生存预后较差,并且多因素 COX 比例风险模型亦证实 Zac1 低表达是宫颈癌患者生存预后的独立危险因素。因此,检测 Zac1 的表达是评估宫颈癌患者预后的新型生物标志物,针对 Zac1 的治疗可能是一种能够改善患者预后的治疗方案,值得深入研究。

LEF1 属于高迁移率家族的成员,主要通过改变 DNA 螺旋结构参与基因表达的转录调控,在细胞的分化及发育过程中发挥重要的调控功能。LEF1 在各种类型的癌症中异常表达,包括食管鳞状细胞癌、前列腺癌和肝细胞癌等,并通过促进肿瘤的增殖及转移,导致肿瘤进展,与肿瘤患者的不良预后有关^[17]。本研究宫颈癌患者中 LEF1 的相对表达水平升高,分析其机制可能与肿瘤中 Wnt 信号通路的过度激活有关。Wnt/ β -Catenin 通路在许多癌症的致癌特性中起着关键作用。研究表明,LEF1 是 Wnt/ β -Catenin 通路的下游调节因子,有利于维持肿瘤细胞干细胞特性、肿瘤细胞上皮间质转化,进而导致肿瘤侵袭转移的发生^[18]。此外,本研究发现 LEF1 高表达与宫颈癌较高的肿瘤 FIGO 分期及淋巴结转移有关,提示宫颈癌中 LEF1 的高表达促进宫颈癌的进展。一方面,LEF1 能够诱导肿瘤细胞上皮间质转化过程,致使 E-钙黏素表达降低,而 N-钙黏素表达升高,导致肿瘤细胞黏附能力降低,迁移能力增强,促进肿瘤转移。另一方面,WANG 等^[19]研究表明,LEF1 能够通过激活癌基因 HRAS 的表达,激活 ERK/MAPK 信号通路,导致肿瘤细胞的过度增殖。因此,本研究证实,LEF1 在宫颈癌中可能作为一种促癌基因,促进宫颈癌的肿

瘤进展。本研究通过生存分析发现宫颈癌患者中 LEF1 高表达的患者生存预后较差,并且是宫颈癌患者生存预后的独立危险因素,表明检测宫颈癌组织中 LEF1 的表达对宫颈癌具有重要的预后价值。此外,针对 LEF1 的靶向治疗可作为宫颈癌治疗的潜在靶点。PARK 等^[20]报道,LEF1 的抑制剂氯硝柳胺能够逆转肿瘤细胞的干性特性,对肿瘤起到治疗作用。

本研究采用 Pearson 相关分析发现宫颈癌中 Zac1 与 LEF1 的相对表达水平呈负相关。目前两者的关系尚不清楚,可能是两者在肿瘤进展过程中存在一定的协同作用。FREIHEN 等^[21]报道,宫颈癌中 Zac1 基因处于高度甲基化的状态导致 Zac1 的表达降低,进而诱导 Wnt 通路中的关键转录因子如 Snail 的表达上调,Snail 激活下游分子 LEF1 的表达,诱导肿瘤细胞发生上皮间质转化,进而促进肿瘤进展。但两者之间的相互作用关系及在宫颈癌中的具体机制仍有待深入研究。

综上所述,宫颈癌中 Zac1 表达降低,LEF1 表达升高,两者的表达与肿瘤 FIGO 分期、淋巴结转移有关,Zac1 低表达、LEF1 高表达、肿瘤 FIGO 分期Ⅱ期及淋巴结转移是宫颈癌患者生存预后的独立危险因素,检测宫颈癌组织中 Zac1、LEF1 的表达是判断宫颈癌患者预后的标志物。但两者的临床应用价值仍需多中心、大样本的深入研究。

参考文献

[1] SHRESTHA A D, NEUPANE D, VEDSTED P, et al. Cervical cancer prevalence, incidence and mortality in low and middle income countries: a systematic review[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(2): 319-324.

[2] 范典, 郑博豪, 周圣涛. 宫颈癌靶向治疗和免疫治疗研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(21): 1100-1107.

[3] 程凯, 石宇, 刘冬莲, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂在妇科肿瘤的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(10): 903-908.

[4] VEGA-BENEDETTI A F, SAUCEDO C N, ZAVATTARI P, et al. PLAGL1 gene function during hepatoma cells proliferation[J]. Oncotarget, 2018, 9(67): 32775-32794.

[5] KOWALCZYK A E, KRAZINSKI B E, GODLEWSKI J, et al. Altered expression of the PLAGL1 (ZAC1/LOT1) gene in colorectal cancer; correlations to the clinicopathological parameters[J]. Int J Oncol, 2015, 47(3): 951-962.

[6] GODLEWSKI J, KRAZINSKI B E, KOWALCZYK A E, et al. PLAGL1 (ZAC1/LOT1) expression in clear cell renal cell carcinoma; correlations with disease progression and unfavorable prognosis[J]. Anticancer Res, 2016, 36(2): 617-624.

[7] ZHANG Y, YU J, SHI C, et al. LEF1 contributes to the differentiation of bulge stem cells by nuclear translocation and cross-talk with the Notch signaling pathway[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(6): 738-746.

[8] MA X X, CAO Z G, ZHAO S L. m6A methyltransferase METTL3 promotes the progression of prostate cancer via m6A-modified LEF1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(7): 3565-3571.

[9] XIE Q, TANG T, PANG J, et al. LSD1 promotes bladder cancer progression by upregulating LEF1 and enhancing EMT[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1234.

[10] FREIHEN V, RÖNSCH K, MASTROIANNI J, et al. SNAIL1 employs β -Catenin-LEF1 complexes to control colorectal cancer cell invasion and proliferation[J]. Int J Cancer, 2020, 146(8): 2229-2242.

[11] 孟令昊, 胥秋艳, 李科, 等. 1990—2019 年中国女性宫颈癌疾病负担变化的分析[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(6): 648-653.

[12] 霍安妮, 周娟, 王春佟, 等. 培美曲塞联合长春瑞滨治疗复发转移性宫颈癌患者对疾病控制及预后随访研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(8): 1511-1515.

[13] KUO C L, LIU S T, CHANG Y L, et al. Zac1 regulates IL-11 expression in osteoarthritis[J]. Oncotarget, 2018, 9(65): 32478-32495.

[14] HUANG S M, SCHÖNTHAL A H, STALLCUP M R. Enhancement of p53-dependent gene activation by the transcriptional coactivator Zac1[J]. Oncogene, 2001, 20(17): 2134-2143.

[15] LE M T, SHYH-CHANG N, KHAW S L, et al. Conserved regulation of p53 network dosage by microRNA-125b occurs through evolving miRNA-target gene pairs[J]. PLoS Genet, 2011, 7(9): e1002242.

[16] SU H C, WU S C, YEN L C, et al. Gene expression profiling identifies the role of Zac1 in cervical cancer metastasis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 11837.

[17] SANTIAGO L, DANIELS G, WANG D, et al. Wnt signaling pathway protein LEF1 in cancer, as a biomarker for prognosis and a target for treatment[J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(6): 1389-1406.

[18] ZHANG T, MA Z, LIU L, et al. DDX39 promotes hepatocellular carcinoma growth and metastasis through activating Wnt/ β -catenin pathway[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(6): 675.

[19] WANG X, ZHAO Y, FEI X, et al. LEF1/Id3/HRAS axis promotes the tumorigenesis and progression of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(13): 2392-2404.

[20] PARK S Y, KIM J Y, CHOI J H, et al. Inhibition of LEF1-mediated DCLK1 by niclosamide attenuates colorectal cancer stemness[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(4): 1415-1429.

[21] FREIHEN V, RONSCH K, MASTROIANNI J, et al. SNAIL1 employs β -Catenin-LEF1 complexes to control colorectal cancer cell invasion and proliferation[J]. Int J Cancer, 2020, 146(8): 2229-2242.