

蛋白 - O - 岩藻糖基转移酶 1 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义

王晓慧¹, 李明泰¹, 高绿叶¹, 郝艳龙¹, 冯雪飞¹, 翟元芳², 郭艳琳¹

1. 山西医科大学基础医学院病理教研室, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学基础医学院解剖教研室

摘要:目的 探讨非小细胞肺癌中蛋白 - O - 岩藻糖基转移酶 1 的表达及其临床意义, 为非小细胞肺癌的诊断和治疗提供参考依据。方法 通过 TCGA、UALCAN 数据库和免疫组化技术探讨 POFUT1 mRNA 和 POFUT1 蛋白在非小细胞肺癌的表达情况。提取 TCGA 数据库的临床数据, 采用 Kaplan - Meier 法进行生存分析, 采用 COX 比例风险回归模型分析 POFUT1 mRNA 表达水平对非小细胞肺癌患者预后的影响。结果 POFUT1 mRNA 和 POFUT1 蛋白在肺腺癌和肺鳞癌组织中均高表达(均 $P < 0.05$)。肺腺癌中 POFUT1 mRNA 的表达水平与临床分期相关($P < 0.001$), 肺鳞癌中 POFUT1 mRNA 的表达与肿瘤直径相关($P < 0.001$)。COX 回归分析结果显示, POFUT1 mRNA 高表达($P = 0.012$)、肿瘤直径、临床分期、淋巴结转移与肺腺癌患者预后相关(均 $P < 0.001$), 临床 III - IV 期是肺腺癌患者独立危险因素。肿瘤直径($P = 0.001$)、临床 III - IV 期($P = 0.006$)和 POFUT1 mRNA 高表达($P = 0.049$)与肺鳞癌患者预后相关, 肿瘤直径大于 5cm 和 POFUT1 高表达是肺鳞癌患者独立危险因素。生存分析结果显示 POFUT1 高表达的非小细胞肺癌患者生存率显著低于低表达患者。结论 POFUT1 在非小细胞肺癌组织中高表达, 且其高表达与患者不良预后相关, 可作为非小细胞肺癌预后评估的生物标志物。

关键词:非小细胞肺癌; POFUT1; 生物信息学; 免疫组织化学; 预后

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1003 - 8507(2024)12 - 2248 - 06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202402040

Expression and clinical significance of protein O - fucosyltransferase 1 in non - small cell lung cancer

WANG Xiao - hui*, LI Ming - tai, GAO Lv - ye, HAO Yan - long, FENG Xue - fei, ZHAI Yuan - fang, GUO Yan - lin

* Department of Pathology, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of protein - O - fucosyltransferase 1 in non - small cell lung cancer (NSCLC), so as to provide a reference for the diagnosis and treatment of NSCLC. **Methods** The expression of POFUT1 in NSCLC was determined by TCGA, UALCAN database and immunohistochemistry. Based on the clinical data from TCGA database were extracted for survival analysis by Kaplan - Meier method, and analysis of the effect of POFUT1 mRNA expression level on prognosis of patients with NSCLC. **Results** POFUT1 was highly expression in lung adenocarcinoma (LUAD) and lung squamous cell carcinoma (LUSC) tissues (all $P < 0.05$). The expression level of POFUT1 mRNA in LUAD was correlated with clinical stage ($P < 0.001$) and that in LUSC was correlated with tumor size ($P < 0.001$). COX regression analysis showed that high mRNA expression of POFUT1 ($P = 0.012$), tumor size, clinical stage and lymph node metastasis were associated with the prognosis of LUAD patients (all $P < 0.001$), and clinical stage III - IV was an independent risk factor for LUAD patients. Tumor size ($P = 0.001$), clinical stage III - IV ($P = 0.006$) and high expression of POFUT1 mRNA ($P = 0.049$) were associated with the prognosis of LUSC patients, and tumor size greater than 5cm and high expression of POFUT1 were independent risk factors for LUSC patients. The survival analysis result showed that the survival rate of patients with high expression of POFUT1 was significantly lower than that of patients with low expression. **Conclusion** POFUT1 is highly expressed in NSCLC tissues, and high POFUT1 expression is correlated with poor prognosis in patients. POFUT1 can serve as a biomarker for prognostic evaluation of NSCLC.

Keywords: NSCLC; POFUT1; Bioinformatics; Immunohistochemistry; Prognosis

肺癌 (lung cancer) 是常见的恶性肿瘤之一,在我国和全球范围内其发病率和死亡率均占首位。2022 年我国新发肺癌病例 106.06 万,因肺癌死亡病例 73.33 万^[1]。非小细胞肺癌 (non - small cell lung cancer, NSCLC) 患者约占肺癌患者总数的 85%^[2],其中主要包括肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 和肺鳞癌 (lung squamous cell carcinoma, LUSC)。临床中 NSCLC 的诊治虽取得一定进展,但其死亡率仍居高不下。因此,探明 NSCLC 的分子发病机理,对 NSCLC 的诊断、治疗和预后均有重要作用。

糖基化是蛋白质的一种翻译后修饰,在细胞生长、分化、黏附和肿瘤免疫监视等过程中发挥作用^[3]。据报道,异常的糖基化修饰与恶性肿瘤的发生发展密切相关^[4]。岩藻糖基化是糖基化修饰的重要方式,主要依靠岩藻糖化转移酶、岩藻糖合成酶和岩藻糖转运蛋白的作用将岩藻糖添加到底物中形成寡糖。岩藻糖基转移酶是通过蛋白质的岩藻糖基化作用参与人类癌症分化、发展和恶性的关键酶^[5]。

蛋白 - O - 岩藻糖基转移酶 1 (protein O - fucosyltransferase 1, POFUT1) 是 O - 岩藻糖基转移酶的重要成员之一。研究发现,POFUT1 在神经胶质瘤、结直肠癌、胃癌等多种实体瘤中高表达,并促进肿瘤细胞的恶性行为^[6-8]。但是 POFUT1 在 NSCLC 中的表达情况及对患者预后的影响鲜有报道。本研究通过生物信息学分析结合免疫组织化学技术探讨 POFUT1 在 NSCLC 中的表达和临床意义,为明确 NSCLC 诊断和治疗的新靶点提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源 通过 TCGA 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 提取肺腺癌和肺鳞癌 RNA - Seq 转录组数据和临床特征信息。剔除无 POFUT1 mRNA 表达量和临床特征信息的样本 9 例。TCGA - LUAD 数据集包括 58 例正常样本,513 例 LUAD 病例;TCGA - LUSC 数据集包括 51 例正常样本,496 例 LUSC 病例。

1.2 生物信息学分析 根据约登指数 (敏感度 + 特异度 - 1) 最大值定义 POFUT1 mRNA 表达量的最佳临界值。根据 TCGA - LUAD 中 POFUT1 mRNA 表达量的最佳临界值 4.946 4,将 513 例 LUAD 样本分为 POFUT1 mRNA 高表达组 (309 例) 和 POFUT1 mRNA 低表达组 (204 例);根据 TCGA - LUSC 中 POFUT1 mRNA 表达量的最佳临界值 6.4301,将 496 例 LUSC 样本分为 POFUT1 mRNA 高表达组 (67 例) 和 POFUT1 mRNA 低表达组 (429 例)。利用 χ^2 检验分析 POFUT1 mRNA 表达量与患者临床特征的关系;应

用 COX 回归分析影响 NSCLC 患者预后的危险因素。使用 R 包“ggplot2”绘制 POFUT1 mRNA 差异表达箱形图,R 包“survival”绘制生存曲线。应用 UALCAN 数据库 (http://ualcan.path.uab.edu/analysis_prot.html) CPTAC 板块在线分析 POFUT1 蛋白在 NSCLC 组织与正常肺组织的差异表达。

1.3 免疫组织化学检测

1.3.1 标本收集 肺组织标本取自山西省肿瘤医院 2013 年 6 月至 2014 年 6 月呼吸科经组织病理学确诊的 NSCLC 组织样本 128 例 (71 例 LUAD 和 57 例 LUSC),正常肺组织样本 47 例。所有病例术前均未接受任何治疗。该研究经山西省肿瘤医院伦理委员会评审通过 (伦理编号:201845)。

1.3.2 实验室检测 取 4 μm 石蜡切片。65 $^{\circ}\text{C}$ 烤片 4 h;用二甲苯去蜡,乙醇脱水处理;高压抗原修复;3% 过氧化氢孵育 10 min;5% 山羊血清 37 $^{\circ}\text{C}$ 封闭 30 min;POFUT1 一抗 (1:200;武汉三鹰公司)4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜孵育;加 50 μL 二抗,室温孵育 1 h;50 μL 辣根酶标记链霉卵白素工作液,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h;DAB 呈色;脱水透明处理后,中性树胶封片。

用 NanoZoomer - SQ 数字切片扫描仪器对组织切片进行扫描,在 NDPView 2 软件截取 5 张代表性图片,用 ImageJ 软件 IHC profiler 插件分析。根据公式 $H - \text{score} = [1 \times (\text{低阳性细胞占比}) + 2 \times (\text{阳性细胞占比}) + 3 \times (\text{高阳性细胞占比})] \times 100$ 计算每个样本 POFUT1 蛋白的表达量,分数范围为 0 到 300 分^[9]。

1.4 统计分析 数据分析使用 SPSS 26.0 软件完成。计量资料采用均数 \pm 标准差表示,独立样本 t 检验对两组间表达量进行分析。多组样本均数的比较采用单因素方差分析。用 χ^2 检验分析 POFUT1 的表达与临床特征的关系,其中计数资料用频数 (%) 表示。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

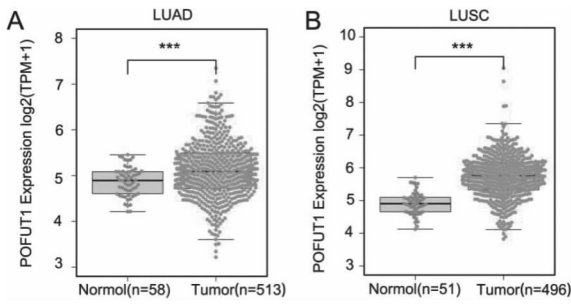
2 结果

2.1 POFUT1 mRNA 和 POFUT1 蛋白在 LUAD 和 LUSC 中的表达情况

2.1.1 POFUT1 mRNA 在 LUAD 和 LUSC 中的表达情况 TCGA 数据库分析结果显示,POFUT1 mRNA 在 LUAD (图 1A) 和 LUSC (图 1B) 中的表达量均显著高于正常肺组织 (均 $P < 0.001$)。

2.1.2 POFUT1 蛋白在 LUAD 和 LUSC 中的表达情况 UALCAN 数据库分析显示,与正常肺组织相比,POFUT1 蛋白在 LUAD 和 LUSC 组织中均呈高表达 (均 $P < 0.05$) (图 2A、图 2B)。

2.1.3 免疫组化检测 POFUT1 蛋白在 LUAD 和 LUSC 中的表达情况 免疫组化检测结果显示,与正



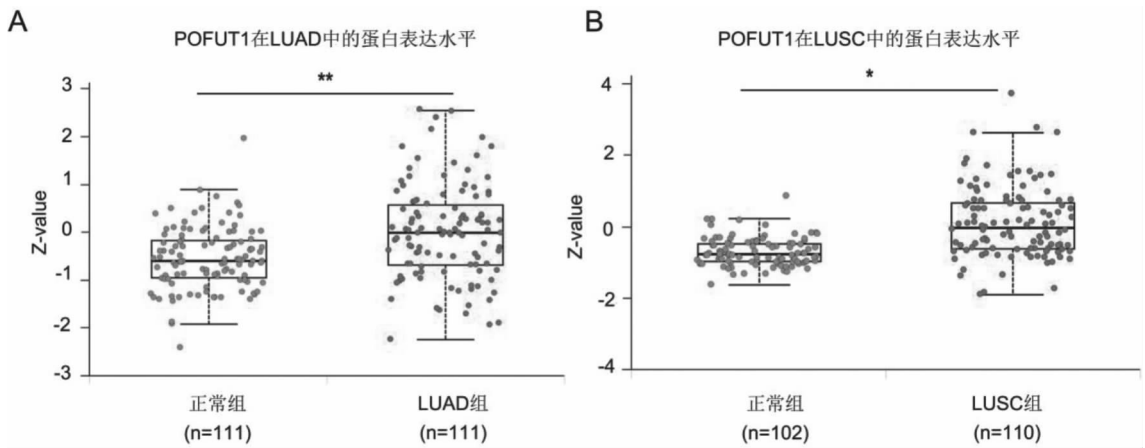
注: *** $P < 0.001$ 。

图 1 TCGA 中比较 LUAD (A) 和 LUSC (B) 与正常肺组织中 POFUT1 mRNA 表达差异

Fig. 1 The difference of POFUT1 mRNA expression between LUAD (A) and LUSC (B) and normal tissue by TCGA database

常肺组织相比,POFUT1 蛋白在 LUAD 和 LUSC 组织中的阳性表达增加(图 3A)。对免疫组化结果进行定量分析,POFUT1 蛋白在 LUAD 的表达水平为(100.89 ± 21.67),LUSC 为(107.75 ± 31.55),正常肺组织为(71.41 ± 21.62)。单因素方差分析结果显示,POFUT1 在 LUAD 和 LUSC 中的蛋白表达水平显著高于正常肺组织($F = 24.90, P < 0.001$)(图 3B)。

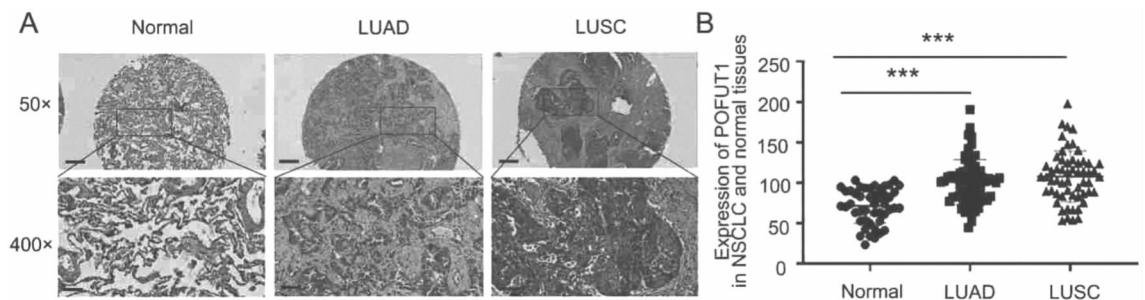
2.2 POFUT1 mRNA 表达与 LUAD 和 LUSC 患者临床特征的关系 NSCLC 患者 POFUT1 mRNA 表达量与临床特征相关分析结果显示,LUAD 患者 POFUT1 mRNA 的表达与临床分期有关($P < 0.001$),与性别、肿瘤直径、吸烟史、年龄和淋巴结转移无关(均 $P > 0.05$);LUSC 患者 POFUT1 mRNA 的表达与肿瘤直径



注: ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$ 。

图 2 UALCAN 数据库比较 LUAD (A) 和 LUSC (B) 与正常肺组织中 POFUT1 蛋白表达差异

Fig. 2 The difference of POFUT1 protein expression between LUAD (A) and LUSC (B) and normal tissue by UALCAN database



注: *** $P < 0.001$ 。

图 3 免疫组织化学法检测 POFUT1 蛋白在 LUAD、LUSC 及正常肺组织的表达(A)POFUT1 代表性免疫组织化学染色;比例尺:低倍 500 μm,高倍 50 μm;(B)POFUT1 蛋白表达水平定量分析

Fig. 3 Immunohistochemical examination of POFUT1 expression in LUAD and LUSC (A) Representative immunohistochemical staining results of POFUT1; scale bar: 500 μm at low magnification, 50 μm at high magnification; (B) Quantitative analysis of POFUT1 protein expression level

相关($P < 0.001$),与性别、年龄、吸烟史,分期以及淋巴结转移均无关(均 $P > 0.05$)(表 1)。

2.3 POFUT1 mRNA 表达对 LUAD 和 LUSC 患者预后的影响 生存分析结果显示,POFUT1 mRNA 高表

表 1 TCGA 数据中 POFUT1 mRNA 表达与 NSCLC 患者临床特征的关系

Table 1 Relationship between POFUT1 mRNA expression and clinical characteristics of patients with NSCLC

临床特征	例数	POFUT1 在肺腺癌的表达			P 值	POFUT1 在肺鳞癌的表达			P 值
		低表达 (%)	高表达 (%)			低表达 (%)	高表达 (%)		
年龄				0.137				0.784	
<60	138	62(44.9)	76(55.1)		90	77(85.6)	13(14.4)		
≥60	356	134(37.6)	222(62.4)		397	344(86.6)	53(13.4)		
性别				0.965				0.163	
女	276	110(39.9)	166(60.1)		129	116(89.9)	13(10.1)		
男	237	94(39.7)	143(60.3)		367	312(85.0)	55(15.0)		
吸烟史				0.570				0.603	
否	322	125(38.8)	197(61.2)		277	241(87.0)	36(13.0)		
是	191	79(41.3)	112(58.7)		219	187(85.4)	32(14.6)		
临床分期				0.000				0.359	
I 期	275	157(57.1)	118(42.9)		241	210(87.1)	31(12.9)		
II 期	121	27(22.3)	94(77.7)		160	133(83.1)	27(16.9)		
III、IV 期	110	15(13.6)	95(86.4)		91	81(89.0)	10(11.0)		
肿瘤直径(厘米)				0.886				0.000	
<5	446	177(39.7)	269(60.3)		402	375(93.3)	27(6.7)		
≥5	64	26(40.6)	38(59.4)		94	31(33.0)	63(67.0)		
淋巴结转移				0.224				0.408	
否	329	137(41.6)	192(58.4)		315	269(85.4)	46(14.6)		
是	172	62(36.0)	110(64.0)		176	155(88.1)	21(11.9)		

达的 LUAD 和 LUSC 患者生存率显著低于 POFUT1 低表达患者(图 4A、图 4B),差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。单因素 COX 回归分析结果显示,POFUT1 mRNA 高表达($P = 0.012$)、肿瘤直径、临床分期、淋巴结转移与肺腺癌患者预后相关(均 $P < 0.001$);多因素 COX 回归结果显示,临床 III - IV 期肺腺癌患者死亡风险比临床 I 期患者高 1.956 倍(95% CI : 1.000 ~ 3.824, $P = 0.050$)(表 2)。单因素回归结果显示,肿

瘤直径($P = 0.001$)、临床 III - IV 期($P = 0.006$)和 POFUT1 mRNA 高表达($P = 0.049$)与肺鳞癌患者预后相关;多因素结果显示,肿瘤直径大于 5cm 的肺鳞癌患者死亡风险是肿瘤直径小于 5cm 患者的 1.771 倍(95% CI : 1.272 ~ 2.465, $P = 0.001$),且 POFUT1 高表达的肺鳞癌患者的死亡风险比 POFUT1 低表达患者高 1.491 倍(95% CI : 1.041 ~ 2.137, $P = 0.029$)(表 3)。

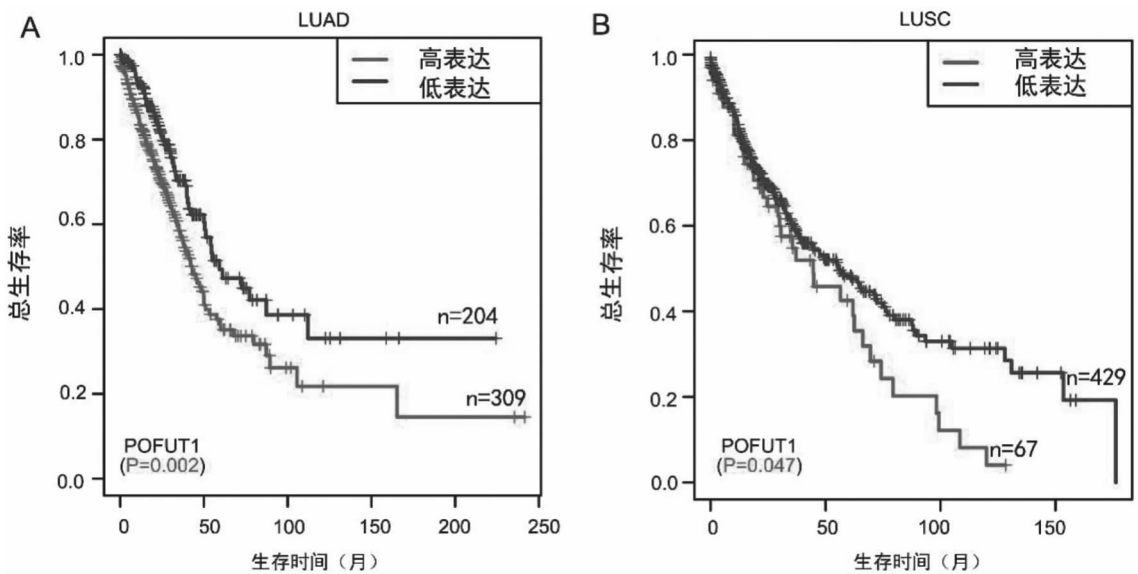


图 4 TCGA 数据库评估 LUAD(A)和 LUSC(B)POFUT1 表达与预后的相关性

Fig. 4 Relationship assessment between POFUT1 expression and prognosis in LUAD(A) and LUSC(B) by TCGA database

表 2 TCGA 肺腺癌患者 COX 回归分析

Table 2 COX regression analysis of lung adenocarcinoma patients in TCGA

变量	单因素分析			多因素分析			
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值	
年龄	≥60 vs <60	1.056	0.766 ~ 1.479	0.709	1.115	0.793 ~ 1.570	0.534
性别	男 vs 女	1.076	0.808 ~ 1.434	0.615	1.030	0.759 ~ 1.397	0.850
吸烟史	是 vs 否	1.107	0.817 ~ 1.498	0.512	1.323	0.957 ~ 1.829	0.090
肿瘤直径(厘米)	>5 vs ≤5	2.320	1.592 ~ 3.379	<0.001	1.514	0.953 ~ 2.405	0.079
临床分期	II vs I	2.296	1.604 ~ 3.286	<0.001	1.538	0.852 ~ 2.778	0.153
	III - IV vs I	3.484	2.467 ~ 4.920	<0.001	1.956	1.000 ~ 3.824	0.050
淋巴结转移	是 vs 否	2.490	1.861 ~ 3.332	<0.001	1.589	0.932 ~ 2.709	0.089
POFUT1	高 vs 低	1.474	1.087 ~ 1.999	0.012	1.306	0.949 ~ 1.796	0.101

表 3 TCGA 肺鳞癌患者 COX 回归分析

Table 3 COX regression analysis of lung squamous cell carcinoma patients in TCGA

变量	单因素分析			多因素分析			
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值	
年龄	≥60 vs <60	1.238	0.841 ~ 2.823	0.280	1.229	0.831 ~ 1.819	0.302
性别	男 vs 女	1.188	0.865 ~ 1.632	0.288	1.168	0.845 ~ 1.614	0.347
吸烟史	是 vs 否	0.878	0.669 ~ 1.152	0.348	0.941	0.710 ~ 1.246	0.669
肿瘤直径(厘米)	>5 vs ≤5	1.685	1.223 ~ 2.321	0.001	1.771	1.272 ~ 2.465	0.001
临床分期	II vs I	1.196	0.873 ~ 1.639	0.264	1.183	0.724 ~ 1.933	0.576
	III - IV vs I	1.619	1.148 ~ 2.284	0.006	0.929	0.637 ~ 1.356	0.704
淋巴结转移	是 vs 否	1.173	0.890 ~ 1.547	0.258	0.842	0.629 ~ 1.126	0.246
POFUT1	高 vs 低	1.417	1.001 ~ 2.006	0.049	1.491	1.041 ~ 2.137	0.029

3 讨论

随着基因检测的深入和诊疗技术的提高,肺癌的死亡率逐步下降,但三分之一肺癌患者被确诊时已是中晚期,导致五年生存率偏低,因此肺癌的早期诊断至关重要。目前,蛋白糖基化修饰作为癌症潜在诊断标志物被广泛研究^[10]。异常蛋白糖基化修饰与癌症的发展有关^[4]。岩藻糖基转移酶的高表达是恶性细胞转化的标志,被认为是实体瘤的潜在治疗靶点^[5]。POFUT1 作为 O - 岩藻糖转移酶之一,定位于 20q11.21,可通过 O - 糖苷键将岩藻糖添加到许多细胞表面和分泌蛋白的表皮生长因子样结构域的共识序列中的丝氨酸或苏氨酸残基上,在 O - 岩藻糖基化中发挥作用^[11]。研究发现 POFUT1 在多种实体瘤组织(如结直肠癌、胃癌等)中的表达水平均显著高于正常组织,提示 POFUT1 与肿瘤进展相关^[6-8]。

Leng 团队^[12]研究发现与对照组相比,肺癌患者中 POFUT1 的水平更高,对 POFUT1 的检测分析有助于肺癌的诊断。本研究的实验结果表明 POFUT1 mRNA 和蛋白在非小细胞肺癌组织的表达显著高于正常肺组织,提示 POFUT1 高表达可能与非小细胞肺癌的发生发展有关。研究发现 POFUT1 高表达与口腔癌组织肿瘤直径正相关^[13],与结直肠癌病理分期密切相关^[7]。本研究结果显示,POFUT1 高表达与 LUAD 患者临床分期正相关($P=0.000$),与 LUSC 患者肿瘤直径正相关($P=0.000$),提示 POFUT1 有望作

为判定非小细胞肺癌病理分期的一种新的参考指标。

本研究的 COX 回归结果显示 POFUT1 高表达和肿瘤直径大于 5cm 是 LUSC 患者的独立危险因素; POFUT1 高表达和临床分期是影响 LUAD 患者预后的重要临床指标。多项研究表明 POFUT1 高表达的肿瘤患者比 POFUT1 低表达的患者总生存率更低^[6-8]。本研究结果也发现 POFUT1 表达高的非小细胞肺癌患者的生存期更短($P < 0.05$)。上述研究结果提示 POFUT1 可能参与非小细胞肺癌的发生发展,可作为判断患者预后的生物标志物。

本研究通过生物信息学结合免疫组化方法发现 POFUT1 在非小细胞肺癌中高表达,其高表达与 LUAD 患者临床分期和 LUSC 患者肿瘤直径相关,是肺鳞癌患者的独立预后因素,提示 POFUT1 有助于非小细胞肺癌患者的辅助诊断和预后评估,进一步研究 POFUT1 为阐明非小细胞肺癌发生发展提供新思路。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Xia CF, Dong XS, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chinese Medical Journal, 2022, 135(5): 584 - 590.
- [2] Tan AC, Tan DSW. Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations [J]. Journal of Clinical Oncology, 2022, 40(6): 611 - 625.

(下转第 2304 页)

综上所述,2018 - 2022 年四川地区归因于 HPV 感染的肿瘤发病、死亡人数较多,且发病、死亡呈现增高趋势,男性居民高于女性居民,且年龄差异较大。应根据具体情况,合理分配资源,定制防控方案降低恶性肿瘤归因于 HPV 感染的疾病负担。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Oyouni AAA. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines[J]. *Journal of Infection and Public Health*, 2023, 16(4): 626 - 631.
- [2] Piña - Sánchez P. Human papillomavirus: challenges and opportunities for the control of cervical cancer [J]. *Archives of Medical Research*, 2022, 53(8): 753 - 769.
- [3] Bednarczyk RA, Brewer NT, Gilkey MB, et al. Human papillomavirus vaccination at the first opportunity: An overview [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2023, 19(1): 2213603.
- [4] Petrie K, Wells A, Eckert LO. Human papillomavirus vaccine: the cancer prevention moonshot[J]. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2023, 50(2): 339 - 348.
- [5] 刘慧,李洋.河南省女性 HPV 流行病学调查及宫颈病变风险评估[J]. *现代妇产科进展*,2022,31(9):641 - 647.
Liu H, Li Y. HPV epidemiological survey and risk assessment of cervical lesions in women in Henan province [J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2022, 31(9): 641 - 647.
- [6] De martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis [J]. *The Lancet Global Health*, 2020, 8(2): e180 - e190.
- [7] Gu WJ, Zhang PP, Zhang GM, et al. Importance of HPV in Chinese penile cancer: a contemporary multicenter study [J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10: 1521.
- [8] 翟建坡,王其艳,魏东,等.人乳头瘤病毒与阴茎癌预后的相关性[J]. *中华医学杂志*,2013,93(34):2719 - 2722.
Zhai JP, Wang QY, Wei D, et al. Association between HPV DNA and disease specific survival in patients with penile cancer [J]. *National Medical Journal of China*, 2013, 93(34): 2719 - 2722.
- [9] Lam EW, Chan JY, Chan AB, et al. Prevalence, clinicopathological characteristics, and outcome of human papillomavirus - associated oropharyngeal cancer in southern Chinese patients [J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: a Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 2016, 25(1): 165 - 173.
- [10] Kusakabe M, Taguchi A, Sone K, et al. Carcinogenesis and management of human papillomavirus - associated cervical cancer [J]. *International Journal of Clinical Oncology*, 2023, 28(8): 965 - 974.
- [11] Duan LL, Yin H, Li QY, et al. Correlation between human papillomavirus infection and reproduction[J]. *Ginekologia Polska*, 2022, 93(4): 329 - 333.
- [12] 李明珠,魏丽惠. HPV 的致癌机制及以此预防 HPV 感染的研究进展[J]. *中华妇产科杂志*,2022,57(2):152 - 155.
Li MZ, Wei LH. Biology of HPV mediated carcinogenesis and advances of prophylactic means in targeting HPV infection [J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2022, 57(2): 152 - 155.
- [13] 祁青玲,王乾印,贾佳,等.妇科患者人乳头瘤病毒感染特点及基因分型[J]. *中国病原生物学杂志*,2020,15(11):1353 - 1356, 1362.
Qi QL, Wang QY, Jia J, et al. Characteristics and genotypes of human papillomavirus infection in gynecology patients[J]. *Journal of Parasitic Biology*, 2020, 15(11): 1353 - 1356, 1362.
- [14] 段如菲.中国 HPV 相关肿瘤归因负担及 HIV 感染女性宫颈癌筛查适宜技术研究[D].北京:北京协和医学院,2021.
Duan RF. Study on the attributable burden of HPV - related tumors and appropriate techniques for Cervical cancer screening in HIV - infected women in China [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2021.
- [15] Kopp SA, Turk DE. Humanpapillomavirus vaccinations: provider education to enhance vaccine uptake [J]. *Clinical Pediatrics*, 2023, 62(8): 840 - 848.
- [16] Tan YH, Wang ZH, Xu MT, et al. Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions[J]. *International Journal of Oral Science*, 2023, 15(1): 44.
- [17] Yuan MW, Wang HH, Duan RF, et al. [Analysis on cancer incidence and mortality attributed to human papillomavirus infection in China, 2016][J]. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi*, 2022, 43(5): 702 - 708.

收稿日期:2024-02-02

(上接第 2252 页)

- [3] Bangarh R, Khatana C, Kaur S, et al. Aberrant protein glycosylation: Implications on diagnosis and immunotherapy [J]. *Biotechnology Advances*, 2023, 66: 108149.
- [4] Zhong Q, Xiao XN, Qiu YJ, et al. Protein posttranslational modifications in health and diseases: Functions, regulatory mechanisms, and therapeutic implications[J]. *MedComm*, 2023, 4(3): e261.
- [5] Lv YX, Zhang ZD, Tian S, et al. Therapeutic potential of fucosyltransferases in cancer and recent development of targeted inhibitors[J]. *Drug Discovery Today*, 2023, 28(1): 103394.
- [6] Li Q, Wang J, Ma XD, et al. POFUT1 acts as a tumor promoter in glioblastoma by enhancing the activation of Notch signaling [J]. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 2021, 53(5): 621 - 632.
- [7] Long F, Tian BN, Li L, et al. CircPOFUT1 fosters colorectal cancer metastasis and chemoresistance via decoying miR - 653 - 5p/E2F7/WDR66 axis and stabilizing BMI1 [J]. *iScience*, 2024, 27(1): 108729.
- [8] Dong S, Wang ZR, Xiong WJ. POFUT1 promotes gastric cancer progression through Notch/Wnt dual signaling pathways dependent on the parafibromin - NICD1 - catenin complex [J]. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*, 2023, 86(9): 806 - 817.
- [9] Varghese F, Bukhari AB, Malhotra R, et al. IHC profiler: an open source plugin for the quantitative evaluation and automated scoring of immunohistochemistry images of human tissue samples [J]. *PLOS One*, 2014, 9(5): e96801.
- [10] Gao GW, Li C, Fan WG, et al. Brilliant glycans and glycosylation: Seq and ye shall find [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 189: 279 - 291.
- [11] Chabanaïs J, Labrousse F, Chaunavel A, et al. POFUT1 as a promising novel biomarker of colorectal cancer [J]. *Cancers*, 2018, 10(11): 411.
- [12] Leng QX, Tsou JH, Zhan M, et al. Fucosylation genes as circulating biomarkers for lung cancer [J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2018, 144(11): 2109 - 2115.
- [13] Yokota S, Ogawara K, Kimura R, et al. Protein O - fucosyltransferase 1: a potential diagnostic marker and therapeutic target for human oral cancer [J]. *International Journal of Oncology*, 2013, 43(6): 1864 - 1870.

收稿日期:2024-02-03