doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.03.021

宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化与宫颈癌进展的关系及其联合血清 SCCA、CA125 的诊断价值研究 *

王玉琪[1] 林蓓蓓[1△] 喻 芳[1] 刘 静[1] 唐 毅[2]

（1 湖南师范大学附属长沙市妇幼保健院妇一科 湖南 长沙 410000；
2 湖南师范大学附属长沙市妇幼保健院检验科 湖南 长沙 410000）

摘要 目的：探讨宫颈脱落细胞性别决定基因 9(SOX9)基因甲基化与宫颈癌进展的关系及其与血清鳞状细胞癌抗原(SCCA)及糖链抗原 125(CA125)联合检测在宫颈癌中的诊断价值。**方法：**选取自 2018 年 1 月至 2020 年 1 月期间于湖南师范大学附属长沙市妇幼保健院治疗的 64 例宫颈癌患者(宫颈癌组)和 50 例宫颈上皮内瘤变(CIN)患者(CIN 组)，以同期 40 例健康体检者作为对照组。比较三组研究对象宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化、血清 SCCA、CA125 水平。评估不同临床病理特征宫颈癌患者 SOX9 基因甲基化水平差异。采用 Pearson 相关性分析 SOX9 基因甲基化水平与血清 SCCA、CA125 之间的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 SOX9、SCCA、CA125 单独及联合检测诊断宫颈癌的效能。**结果：**宫颈癌组在宫颈脱落细胞 SOX9 甲基化评分、血清 SCCA、CA125 水平均明显高于对照组及 CIN 组(P<0.05)。临床分期Ⅲ期、低分化及伴淋巴结转移的宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平明显高于临床分期Ⅰ～Ⅱ期、高中分化及无淋巴结转移(P 均 <0.05)。宫颈癌组宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平与血清 SCCA、CA125 呈正相关性(P<0.05)。宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平及血清 SCCA、CA125 单独及联合检测的曲线下面积分别为 0.793、0.718、0.650、0.841，联合检测对宫颈癌诊断的曲线下面积显著高于血清 SOX9、SCCA、CA125 单独检测(P<0.05)。**结论：**SOX9 基因甲基化程度与宫颈癌恶性进展有关，宫颈癌组 SOX9 基因甲基化、SCCA、CA125 水平明显升高，SOX9 基因甲基化、SCCA、CA125 联合检测对宫颈癌具有更高的诊断效能。

关键词：宫颈癌；宫颈脱落细胞；性别决定基因 9；鳞状细胞癌抗原；糖链抗原 125；诊断价值

中图分类号：R737.33 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2023)03-505-05

Relationship between the Methylation of Sox9 Gene in Cervical Exfoliated Cells and the Progression of Cervical Cancer and the Diagnostic Value Study of Combined Serum SCCA and CA125*

WANG Yu-qi[1], LIN Bei-bei[1△], YU Fang[1], LIU Jing[1], TANG Yi[2]

(1 First Department of Gynaecology, Changsha Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Changsha, Hunan, 410000, China; 2 Department of Clinical Laboratory, Changsha Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Changsha, Hunan, 410000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the methylation of sex determining gene 9 (Sox9) in cervical exfoliated cells and the progression of cervical cancer, and the diagnostic value of combined detection with serum squamous cell carcinoma antigen (SCCA) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in cervical cancer. **Methods:** A total of 64 patients with cervical cancer (cervical cancer group) and 50 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN group) who were treated in Changsha Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Hunan Normal University from January 2018 to January 2020 were selected, and 40 healthy subjects in the same period were selected as the control group. The SOX9 gene methylation, serum SCCA and CA125 levels in cervical exfoliated cells of the three groups were compared. The differences of SOX9 gene methylation in cervical cancer patients with different clinicopathological features were evaluated. Pearson correlation was used to analyze the relationship between the SOX9 gene methylation and serum SCCA and CA125 levels. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the efficacy of SOX9, SCCA and CA125 alone and in combination in the diagnosis of cervical cancer. **Results:** SOX9 gene methylation score, serum SCCA and CA125 levels in cervical cancer group were significantly higher than those in control group and CIN group (P<0.05). The SOX9 gene methylation level in cervical exfoliated cells with clinical stage Ⅲ, low differentiation and lymph node metastasis was significantly higher than that in clinical stage Ⅰ～Ⅱ, high and moderate differentiation and no lymph node metastasis (all P<0.05). The SOX9 gene methylation level in cervical exfoliated cells was positively correlated with serum SCCA and CA125 in cervical cancer group (P<0.05). The area under the curve of SOX9

* 基金项目：湖南省卫生健康委科研计划项目(B20182012)

作者简介：王玉琪(1985-)，女，硕士研究生，主要从事普通妇科及妇科肿瘤方向的研究，E-mail: whrbb322@163.com

△ 通讯作者：林蓓蓓(1982-)，女，博士，副主任医师，主要从事普通妇科及妇科肿瘤方向的研究，E-mail: 25539664@qq.com

(收稿日期：2022-05-24 接受日期：2022-06-21)

gene methylation level in cervical exfoliated cells and the area under the curve of serum SCCA and CA125 were 0.793, 0.718, 0.650 and 0.841 respectively. The area under the curve of combined detection for cervical cancer diagnosis was significantly higher than that of serum SOX9, SCCA and CA125 alone (P<0.05). **Conclusion:** The degree of SOX9 gene methylation is related to the malignant progression of cervical cancer. The SOX9 gene methylation, SCCA and CA125 levels are significantly increased in the cervical cancer group, and the combined detection of SOX9 gene methylation, SCCA and CA125 has higher diagnostic efficacy for cervical cancer.

Key words: Cervical cancer; Cervical exfoliated cells; Sex determining gene 9; Squamous cell carcinoma antigen; Carbohydrate antigen 125; Diagnostic value

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2023)03-505-05

前言

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,每年在全世界新发病病例约为 57 万例,造成约 27 万人死亡[1]。中国每年约有 13 万例新病例,导致 5 万人死亡[2]。虽然近年来在手术及免疫治疗等治疗方案上取得了一定的发展,但部分宫颈癌患者的预后仍然很差,5 年生存率仅 16.8%[3]。目前宫颈癌早期筛查的方式为宫颈液基细胞学检查,对检测结果异常的患者根据其人乳头瘤病毒(HPV)感染状况进行阴道镜宫颈活检。但液基细胞学检查受取样方法、人群接受度等因素的影响,检测效果并不理想[4]。鳞状细胞癌抗原(SCCA) 及糖链抗原 125(CA125)是临床上常用的胃肠道、卵巢等上皮性恶性肿瘤的早期诊断的血清标志物,近年来发现 SCCA、CA125 表达与宫颈癌临床分期呈正相关,两者均可能参与宫颈癌的恶性进展[5]。有研究发现,检测宫颈脱落细胞中功能分子或基因突变情况,可对宫颈癌早期进行诊断[6]。宫颈癌的发生、发展过程中存在多种基因启动子区域的甲基化现象[7]。性别决定基因 9 (SOX9)与性别决定区 Y 的高迁移率族盒同源,编码通过 HMG 结构域与 DNA 结合的转录因子,并在细胞凋亡、分化和增殖中发挥关键作用[8]。研究表明,SOX9 在乳腺癌、前列腺癌[9,10]中发挥抑癌基因的作用,SOX9 基因启动子区甲基化导致其基因表达沉默,促进肿瘤的发生发展。因此,本研究通过检测宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平与宫颈癌进展的关系及其与 SCCA、CA125 联合检测在宫颈癌中的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取自 2018 年 1 月至 2020 年 1 月期间于湖南师范大学附属长沙市妇幼保健院治疗的 64 例宫颈癌患者 (宫颈癌组)为研究对象。纳入标准:(1)均接受宫颈脱落细胞学检查,经宫颈活检组织病理学明确诊断为宫颈癌[11];(2)临床病理资料完整;(3)患者及家属对本研究知情理解,能配合相关检查和治疗。排除标准:(1)合并精神障碍性疾病者;(2)合并严重的心肺肝肾功能障碍者;(3)处于妊娠哺乳期者;(4)合并其他恶性肿瘤者。经宫颈病理活检明确诊断为宫颈癌的 64 例患者分为宫颈癌组,年龄 23~74 岁,平均(47.38± 10.2)岁;根据《宫颈癌国际妇产科联盟(FIGO)分期(2009)》[12]版进行分期,Ⅰ期～Ⅱ期 33 例、Ⅲ期 31 例;肿瘤直径(cm)<4 cm 29 例,≥4 cm 35 例;病理类型:鳞状细胞癌 37 例、腺癌 27 例;组织学分级:高中分化 40 例、低分化 24 例;伴淋巴结转移 31 例。同期接受液基薄层检查并经宫颈病理活检明确诊断为 CIN 的 50 例 CIN 患者为 CIN 组,纳入和排除标准与宫颈癌组一致,年龄 24~75 岁,平均(45.5± 6.6)岁;CINⅠ级 24 例,CINⅡ级 ~Ⅲ级 26 例。以同期 40 例宫颈健康体检者作为对照组,均接受液基薄层细胞学检查,年龄 25~72 岁,平均(46.1± 6.7)岁。三组研究对象年龄之间无明显差异(P>0.05),基线资料均衡可比。本研究经湖南师范大学附属长沙市妇幼保健院医学伦理委员会审核通过。

1.2 检测方法

1.2.1 实时定量 PCR 检测宫颈脱落细胞中 SOX9 基因启动子区甲基化水平 样本采集方法:首先用无菌棉拭子擦去宫颈粘液,取样刷插入宫颈内,顺时针方向旋转 5 圈,采集宫颈鳞柱交界处,特别是可疑病变处的脱落细胞,放入保存液中保存于 4℃冰箱待检。按 DNA 提取试剂盒说明书(购自北京索莱宝科技有限公司)提取宫颈脱落细胞的基因组 DNA。按照 DNA 甲基化修饰检测试剂盒说明书(购自广州伯信生物科技有限公司)步骤对 DNA 进行亚硫酸盐修饰。采用实时荧光定量 PCR 法检测宫颈脱落细胞中 SOX9 基因启动子区甲基化水平。甲基化依赖性引物:5'-GTATTAGAGGTGG-3'(前向引物),5'-TCATTCCAATTCCAAACC-3'(反向引物);甲基化探针:5'-FAM-TTCGATACGGGATTGTTT-BHQ1-3',未甲基化探针:5'-HEX-TGGGAGTTTGTGATATGGGGATT-BHQ1-3'。然后进行实时定量 PCR 反应,总体系 20 μL:包括 2× Probes Master (购自美国赛默飞世尔科技公司) 10 μL,上下游引物各 1 μL,探针 1.0 μL,双蒸水 6.0 pul,模板 1.0 μL。反应条件:94 ℃预变性 4 min,94 ℃变性 30 s,55 ℃退火 30 s,72℃延伸 30 s ,变性退火延伸共 40 个循环。PCR 扩增时以正常宫颈脱落细胞 DNA 样本作正常对照,以等量去离子双蒸水代替模板 DNA 作阴性对照。SOX9 甲基化评分 =100/[1+2{甲基化 Ct- 非甲基化状态 Ct}][11]。每个样本计算至少三次重复测量的中位数,并用于统计分析。

1.2.2 血清 SCCA、CA125 检测 取各组研究对象清晨空腹静脉血约 5 mL,3000 rpm 离心 10 min(离心半径 10cm),收集上层血清。利用全自动化学发光仪(Cobas e 601,瑞士罗氏公司)和酶联免疫吸附法测定血清 SCCA、CA125 水平,试剂盒购自上海一研生物科技有限公司。

1.3 统计学方法

应用 SPSS22.0 统计进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-q 检验。计数资料以率(%)表示,组间比较采用卡方检验。采用 Pearson 相

关分析 SOX9 基因甲基化水平与血清 SCCA、CA125 之间的相关性。受试者工作特征(Receiver operating curve, ROC)曲线分析 SOX9 基因甲基化、SCCA、CA125 水平单独及联合检测对宫颈癌的诊断价值。$P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 各组宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平及血清 SCCA、CA125 水平比较

对照组、CIN 组及宫颈癌组在宫颈脱落细胞 SOX9 甲基化评分、血清 SCCA、CA125 水平之间比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。宫颈癌组在宫颈脱落细胞 SOX9 甲基化评分、血清 SCCA、CA125 水平均明显高于对照组及 CIN 组,CIN 组宫颈脱落细胞 SOX9 甲基化评分、血清 SCCA、CA125 水平明显高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平及血清 SCCA、CA125 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of SOX9 gene methylation levels in cervical exfoliated cells and serum SCCA and CA125 levels in each group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	SOX9 gene methylation score(scores)	SCCA(ng/L)	CA125(ng/L)
Control group	40	17.67± 4.83	0.46± 0.10	11.50± 5.73
CIN group	50	28.39± 5.75*	1.48± 0.52*	21.06± 5.70*
Cervical cancer group	64	47.38± 10.66*#	11.08± 1.23*#	48.25± 9.14*#
F		184.360	2635.616	361.930
P		0.000	0.000	0.000

Note: "*" compared with the control group, $P<0.05$. "#" compared with CIN group, $P<0.05$.

2.2 宫颈癌组宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平与临床病理特征的关系

以本组研究对象年龄、肿瘤直径的平均值作为分层标准。不同临床分期、组织学分级及淋巴结转移的宫颈癌组宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平差异具有统计学意义(P 均 <0.05)。临床分期Ⅲ期、低分化及伴淋巴结转移的宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平明显高于临床分期Ⅰ～Ⅱ期、高中分化及无淋巴结转移(P 均 <0.05)。见表 2。

表 2 宫颈癌组宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平与临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Relationship between SOX9 gene methylation level and clinicopathological features of cervical exfoliated cells in cervical cancer group($\bar{x}\pm s$)

Parameters	n	SOX9 gene methylation score	t	*P*
Age(years)				
＜45	34	46.09± 10.17	-1.051	0.298
≥45	30	48.84± 10.76		
Tumor diameter(cm)				
＜4	29	46.91± 10.04	-0.320	0.750
≥4	35	47.77± 11.20		
Pathological type				
Squamous cell carcinoma	37	49.07± 10.16	1.490	0.141
Adenocarcinoma	27	45.06± 11.26		
Clinical stage				
Ⅰ～Ⅱ	33	40.13± 10.10	-5.258	0.000
Ⅲ	31	55.10± 12.61		
Histological grading				
High and moderate differentiation	40	41.76± 9.74	-5.574	0.000
Low differentiation	24	56.75± 11.47		
Lymph node metastasis				
Yes	31	52.13± 10.13	3.436	0.001
No	33	42.92± 11.24		

2.3 宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平与血清 SCCA、CA125 相关性

Pearson 相关分析结果显示，宫颈癌组宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平与血清 SCCA、CA125 呈正相关性（$P<0.05$）。见表 3。

表 3 宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平与血清 SCCA、CA125 相关性

Table 3 Correlation between SOX9 gene methylation level of cervical exfoliated cells and serum SCCA and CA125

Parameter	SCCA(ng/L)		CA125(ng/L)	
	r	*P*	r	*P*
SOX9 gene methylation score	0.456	<0.001	0.502	<0.001

2.4 宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平及血清 SCCA、CA125 单独及联合检测对宫颈癌的诊断价值

宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平及血清 SCCA、CA125 单独及联合检测的曲线下面积分别为 0.793、0.718、0.650、0.841，联合检测对宫颈癌诊断的曲线下面积显著高于血清 SOX9、SCCA、CA125 单独检测（$P<0.05$）。表 4，图 1。

表 4 宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平及血清 SCCA、CA125 单独及联合检测对宫颈癌的诊断价值

Table 4 Diagnostic value of SOX9 gene methylation level of cervical exfoliated cells and serum SCCA, CA125 alone and in union for cervical cancer

Indexes	AUC (95%CI)	Jordan index	Cut-off value	*P*	Sensitivity	Specificity
SOX9 gene methylation	0.793(0.691～0.886)	0.542	45.05 scores	0.000	0.782	0.760
SCCA	0.718(0.625～0.812)	0.379	10.23 ng/L	0.000	0.657	0.722
CA125	0.650(0.536～0.762)	0.251	46.34 ng/L	0.000	0.517	0.734
Union detection	0.841(0.773～0.910)	0.596	-	0.000	0.895	0.701

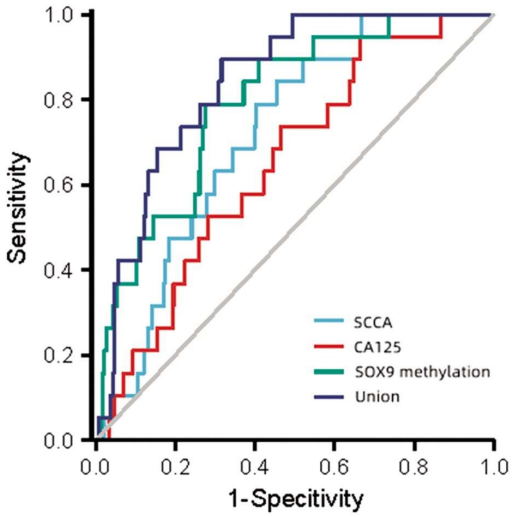

图 1 宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平及血清 SCCA、CA125 单独及联合检测对宫颈癌的诊断价值 ROC 曲线图

Fig.1 ROC curve of SOX9 gene methylation level of cervical exfoliated cells and diagnostic value of serum SCCA and CA125 for cervical cancer

3 讨论

宫颈癌是全球女性最常见的妇科恶性肿瘤，是仅次于乳腺癌的第二大女性恶性肿瘤，在发展中国家发病率最高，特别是贫困地区的发病率及死亡率居高不下，严重威胁女性健康[13]。宫颈正常上皮细胞恶变前会有较长的宫颈上皮内瘤变的癌前病变阶段。自采用宫颈薄层液基细胞学及 HPV 检测用于宫颈癌筛查以来，浸润性宫颈癌患者的发病率明显降低[14]。但宫颈薄层液基细胞学检查对宫颈上皮内瘤变诊断的敏感性不高，并且经反复阴道镜检查对受检者的经济及心理方面造成一定的负担[15]。因此，寻找具有可重复操作、简便、快速的分子生物学技术检测宫颈细胞学标本中癌基因或抑癌基因的表达，有助于提高临床对宫颈癌早期的诊断效果[16]。

肿瘤的发生与基因突变、微卫星不稳定及表观遗产学异常有关[17]。DNA 甲基化是表观遗传学修饰的重要机制，参与宫颈癌肿瘤发生发展过程，并且 DNA 甲基化程度与宫颈癌的病变严重程度密切相关[18]。目前宫颈癌脱落细胞中发现多种基因的甲基化现象，如 ZNF772、Dickkopf 相关蛋白 1 等[19,20]，均参与宫颈癌的肿瘤发生发展。SOX9 编码基因位于 17q24.3，该基因编码的蛋白主要表达在毛囊和肠道等组织中，具有二聚化结构域、高迁移率基团盒的 DNA 结合结构域和反式激活结构域，其中 DNA 结合结构域能够识别 CCTTGAG 序列，参与胚胎发育、软骨细胞分化等生物学过程[21]。SOX9 的基因表达受转录及转录后修饰的调节，如 DNA 甲基化、miRNA 调控 mRNA 稳定性及翻译后蛋白修饰[22,23]。SOX9 作为一种促癌基因，在肺癌、胃癌等恶性肿瘤中异常表达上调，并通过促进肿瘤细胞发生上皮间质转化，促进肿瘤的侵袭转移等恶性生物学行为，导致肿瘤的恶性进展[24]。研究表明，胃癌中 SOX9 的基因表达受甲基化修饰调节，SOX9 基因启动子区甲基化水平与肿瘤临床分期及血管侵犯有关，是新的肿瘤诊断的肿瘤标志物[25]。因此，深入探索宫颈癌中 SOX9 基因表达的调节，特别是基因启动子区域的甲基化水平，对于研究宫颈癌发生的机制及临床意义具有重要的价值。

本研究中，宫颈癌组 SOX9 基因甲基化评分较对照组及 CIN 组明显升高，并且 CIN 级别越高，甲基化评分也越高，提示 SOX9 基因甲基化可能参与宫颈癌的发生过程。目前宫颈癌中

SOX9 基因启动子区域发生高甲基化的机制尚不清楚,可能与 HPV E7 感染有关。研究发现,HPV E7 感染宫颈上皮细胞后,能够诱导 DNA 甲基转移酶复合体 1 结合到细胞粘附因子 1、死亡相关蛋白激酶 1 等抑癌基因启动子区域,促进启动子区域的甲基化,并抑制抑癌基因的表达,促进肿瘤发生[26]。本研究结果显示,临床分期Ⅲ期、低分化及伴淋巴结转移的宫颈脱落细胞 SOX9 基因甲基化水平明显较高,提示 SOX9 基因甲基化可能参与促进宫颈癌的肿瘤进展。既往研究表明,宫颈癌细胞中 SOX9 作为一种转录因子,其表达升高能够激活 p21WAF1/CIP1 基因启动子区域,诱导肿瘤细胞 G1 期 /S 期的阻滞 [27],而 SOX9 基因启动子甲基化导致 SOX9 基因表达沉默,进而促进肿瘤的恶性增殖及转移,导致肿瘤进展。血清 SCCA、CA125 是目前临床上常用的宫颈癌诊断及预后判断的生物标志物 [28,29]。本研究发现,SOX9 基因甲基化水平与血清 SCCA、CA125 呈显著正相关,提示宫颈脱落细胞中 SOX9 基因甲基化水平能反映宫颈癌病情程度。分析其原因,SOX9 基因甲基化水平升高导致 p21 表达下调,p21 的肿瘤抑制能力降低,促进 G1 期 /S 期的转换,肿瘤细胞过度增殖,导致 SCCA 及 CA135 表达水平升高[30]。本研究进一步利用 ROC 曲线分析宫颈脱落细胞中 SOX9 基因甲基化水平及血清 SCCA、CA125 对宫颈癌的诊断价值,发现三者联合检测对宫颈癌的诊断效能最大,并且具有较高的诊断敏感性和特异性,提示联合检测可有助于宫颈癌的早期诊断。

综上所述,宫颈癌脱落细胞中 SOX9 基因甲基化水平升高,与临床分期 III 期、组织学低分化及伴淋巴结转移有关。联合检测宫颈癌脱落细胞中 SOX9 基因甲基化及血清 SCCA、CA125 对宫颈癌具有较高的诊断价值。可为临床宫颈癌的早期诊断提供参考。但本研究样本量有限,有待进行多中心大样本研究进行深入分析其临床应用价值。

参 考 文献(References)

[1] Small W Jr, Bacon MA, Bajaj A, et al. Cervical cancer: A global health crisis. Cancer. 2017, 123(13): 2404-2412

[2] 李道娟, 师金, 靳晶, 等. 宫颈癌的流行病学趋势 [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(9): 912-916

[3] Cohen AC, Roane BM, Leath CA 3rd. Novel Therapeutics for Recurrent Cervical Cancer: Moving Towards Personalized Therapy [J]. Drugs, 2020, 80(3): 217-227

[4] 徐慧芳, 余艳琴, 党乐, 等. 宫颈癌筛查不同取样方法的人群接受度评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(12): 1282-1286

[5] 余晓辉, 周阳春. SCCA、TSGF 和 CA125 在宫颈癌患者血清中的表达水平及其与宫颈癌分期的相关性分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(9): 1131-1134

[6] 何立群, 袁婧, 张舒云. 宫颈脱落细胞 microRNA-508-3p、ROCK1 的表达及其对宫颈癌的诊断价值研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(16): 28-35

[7] El Aliani A, El-Abid H, El Mallali Y, et al. Association between Gene Promoter Methylation and Cervical Cancer Development: Global Distribution and A Meta-analysis [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2021, 30(3): 450-459

[8] Song H, Park KH. Regulation and function of SOX9 during cartilage development and regeneration[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 67(Pt 1): 12-23

[9] Jana S, Madhu Krishna B, Singhal J, et al. SOX9: The master regulator of cell fate in breast cancer [J]. Biochem Pharmacol, 2020, 174(7): 113789

[10] Qin H, Yang Y, Jiang B, et al. SOX9 in prostate cancer is upregulated by cancer-associated fibroblasts to promote tumor progression through HGF/c-Met-FRA1 signaling [J]. FEBS J, 2021, 288(18): 5406-5429

[11] 宋彬, 罗娅红, 彭卫军, 等. 宫颈癌磁共振检查及诊断规范专家共识[J]. 肿瘤影像学, 2017, 26(4): 250-254

[12] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 105(2): 103-104

[13] Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis [J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(2): e191-e203

[14] Gibb RK, Martens MG. The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer [J]. Rev Obstet Gynecol, 2011, 4(Suppl 1): S2-S11

[15] 刘朝阳, 杨晓花, 张恩娣, 等. 三种宫颈癌筛查方法的临床效果比较及筛查阳性者认知状况调查 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(19): 3773-3777

[16] 田崇梅, 赵亚萍, 傅利萍. 基于网络药理学和细胞分子生物学探讨鸡血藤治疗宫颈癌的作用机制[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(11): 1236-1243

[17] Fares J, Fares MY, Khachfe HH, et al. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 28

[18] Yang S, Wu Y, Wang S, et al. HPV-related methylation-based reclassification and risk stratification of cervical cancer [J]. Mol Oncol, 2020, 14(9): 2124-2141

[19] 何源哈达, 宿瑞俊, 郑健. 子宫颈脱落细胞 DKK-1 基因启动子甲基化在子宫颈鳞癌中的临床意义研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(1): 113-116

[20] 李萌, 李鸥, 孙金, 等. ZNF772 基因启动子区 DNA 甲基化及其表达与宫颈癌的相关性 [J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(2): 164-171

[21] Haseeb A, Kc R, Angelozzi M, et al. SOX9 keeps growth plates and articular cartilage healthy by inhibiting chondrocyte dedifferentiation/osteoblastic redifferentiation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(8): e2019152118

[22] Liang X, Duronio GN, Yang Y, et al. An Enhancer-Driven Stem Cell-Like Program Mediated by SOX9 Blocks Intestinal Differentiation in Colorectal Cancer[J]. Gastroenterology, 2022, 162(1): 209-222

[23] Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Orouei S, et al. Interplay between SOX9 transcription factor and microRNAs in cancer [J]. Int J Biol Macromol, 2021, 183(9): 681-694

[24] Panda M, Tripathi SK, Biswal BK. SOX9: An emerging driving factor from cancer progression to drug resistance[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875(2): 188517

[25] Sun M, Uozaki H, Hino R, et al. SOX9 expression and its methylation status in gastric cancer[J]. Virchows Arch, 2012, 460(3): 271-279

(下转第 538 页)

因此笔者认为 OBS 不适合小切口操作，应纳入术前术式选择考虑范畴。

综上所述，与锁定钢板治疗锁骨中段粉碎性骨折相比，OBS 结合 Nice 结治疗可缩短手术时间，减少术中出血量，促进骨折愈合，改善肩关节功能，扩大肩关节活动度，具有良好的治疗效果。本次研究尚存在一些不足，如本研究纳入的样本容量较小，临床研究随访时间较短，后期需进行大样本、多中心的临床实践，更加客观地评估 OBS 的安全性及有效性。

参 考 文 献(References)

[1] Wu J, Bai HX, Zhang Z. Clavicle pain[J]. Skeletal Radiol, 2018, 47(6): 847-848

[2] Van Tongel A, De Wilde L, Shimamura Y, et al. Fracture patterns in midshaft clavicle fractures [J]. Acta Orthop Belg, 2021, 87 (3): 501-507

[3] Morgan C, Bennett-Brown K, Stebbings A, et al. Clavicle fractures[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2020, 81(7): 1-7

[4] Burnham JM, Kim DC, Kamineni S. Midshaft Clavicle Fractures: A Critical Review[J]. Orthopedics, 2016, 39(5): e814-e821

[5] Wiesel B, Nagda S, Mehta S, et al. Management of Midshaft Clavicle Fractures in Adults [J]. J Am Acad Orthop Surg, 2018, 26 (22): e468-e476

[6] 陈云丰. 锁骨中段骨折的并发症 [J]. 中华肩肘外科电子杂志, 2017, 5(4): 318

[7] 唐承杰, 刘晶晶. 桥接组合式内固定系统对复杂四肢骨折患者肢体功能恢复及生活质量的影响 [J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(4): 253-256

[8] 高加智, 辛杰, 王洪玉. 不同桥接组合式内固定系统重建骨盆后环稳定性的有限元分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28(4): 342-348

[9] 霍星辰, 李永利, 蔡长生, 等. Nice 结辅助锁定钢板治疗成人锁骨中段粉碎性骨折疗效分析 [J]. 大连医科大学学报, 2021, 43(5): 434-437

[10] Faiz KW. VAS--visual analog scale [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2014, 134(3): 323

[11] Vrotsou K, Ávila M, Machón M, et al. Constant-Murley Score: systematic review and standardized evaluation in different shoulder pathologies[J]. Qual Life Res, 2018, 27(9): 2217-2226

[12] 李国珅, 查晔军, 蒋协远. 锁骨中段骨折的治疗现状 [J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(16): 1486-1489

[13] 林朋. 锁骨中段骨折的处理疗[J]. 中华肩肘外科电子杂志, 2019, 7 (2): 191

[14] 管国义, 陈家麟, 许戈辉, 等. 锁定钢板结合自体骨治疗锁骨中段粉碎性骨折的疗效评价[J]. 河北医学, 2016, 22(5): 716-718

[15] 戴颖, 王强, 杨海波, 等. 克氏针内固定术与钢板内固定术治疗锁骨骨折的临床疗效比较 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(9): 1726-1728, 1706

[16] Kang L, Liu H, Ding Z, et al. Ipsilateral proximal and shaft femoral fractures treated with bridge-link type combined fixation system [J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15(1): 399

[17] 董红华, 江磊, 周丽娜, 等. 桥接组合式内固定系统治疗肩胛骨粉碎性骨折临床效果 [J]. 武警后勤学院学报（医学版), 2020, 29(4): 40-43

[18] 周飞, 隋凤, 于跃芹, 等. 桥接组合式内固定系统治疗高龄股骨粗隆间骨折的临床研究 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2014, 29(8): 813-814

[19] Wu G, Chen YQ, Chen CY, et al. Clinical outcomes of doubled-suture Nice knot augmented plate fixation in the treatment of comminuted midshaft clavicle fracture[J]. BMC Surg, 2021, 21(1): 270

[20] Boileau P, Alami G, Rumian A, et al. The Doubled-Suture Nice Knot [J]. Orthopedics, 2017, 40(2): e382-e386

[21] 罗金金. 经皮微创桥接组合式内固定系统内固定与切开复位重建钢板内固定治疗锁骨骨折的比较研究 [J]. 中医正骨, 2021, 33(6): 1-5

[22] 孔令超, 何高, 李业奎, 等. 桥接组合式内固定系统治疗 Edinburgh ⅡB 型锁骨骨折的疗效[J]. 临床骨科杂志, 2019, 22(4): 458-461

[23] 吴桐, 熊鹰, 李焕龙, 等. 桥接组合式内固定系统与锁定钢板治疗锁骨中段骨折的 Meta 分析 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(18): 2923-2929

[24] Hill SW, Chapman CR, Adeeb S, et al. Biomechanical evaluation of the Nice knot[J]. Int J Shoulder Surg, 2016, 10(1): 15-20

[25] Collin P, Laubster E, Denard PJ, et al. The Nice knot as an improvement on current knot options: A mechanical analysis[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2016, 102(3): 293-296

[26] Hu F, Liu X, Liu F, et al. Intraoperative Nice knots assistance for reduction in displaced comminuted clavicle fractures [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2021, 22(1): 467

[27] 蒋帅, 顾卫东, 王忍, 等. 桥接组合式内固定系统和锁定钢板治疗锁骨骨折的效果比较 [J]. 江苏大学学报（医学版), 2018, 28(3): 264-266, 270

[28] Perren SM, Fernandez Dell'Oca A, Lenz M, et al. Cerclage, evolution and potential of a Cinderella technology. An overview with reference to periprosthetic fractures [J]. Acta Chir Orthop Traumatol Cech, 2011, 78(3): 190-199

[29] 杨飞, 付中国. 尼斯结联合解剖锁定钢板治疗成人锁骨中段粉碎骨折疗效分析[J]. 中华肩肘外科电子杂志, 2018, 6(3): 171-176

[30] 张辰阳, 曹志强. 桥接组合式内固定系统治疗肱骨干粉碎性骨折的临床效果分析 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2019, 11(05): 39-42

(上接第 509 页)

[26] Yanatatsaneejit P, Chalertpet K, Sukbhattee J, et al. Promoter methylation of tumor suppressor genes induced by human papillomavirus in cervical cancer [J]. Oncol Lett, 2020, 20 (1): 955-961

[27] Wang HY, Lian P, Zheng PS. SOX9, a potential tumor suppressor in cervical cancer, transactivates p21WAF1/CIP1 and suppresses cervical tumor growth[J]. Oncotarget, 2015, 6(24): 20711-20722

[28] 余晓辉, 周阳春. SCCA、TSGF 和 CA125 在宫颈癌患者血清中的表达水平及其与宫颈癌分期的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(9): 1131-1134

[29] 段金霞, 芦翼飞, 范暖东, 等. TCT 联合 CEA、CA125、CA153 检测对宫颈癌的诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(12): 2054-2057

[30] 陈海燕, 王志莲, 郝敏. SOX9 与肿瘤的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(3): 424-428