

食管基底细胞样鳞状细胞癌中程序性死亡因子配体及甲基转移酶的表达及意义

魏 婷, 姜琳娜, 安 欣, 尹 峰, 何 鹏

河北省邯郸市第一医院病理科, 河北 邯郸 056002

【摘要】 目的 探讨程序性死亡因子配体-1(PD-L1)、赖氨酸甲基转移酶 2D(KMT2D)在原发性食管基底细胞样鳞状细胞癌(BSCC)组织中的表达及与患者预后的相关性。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2019 年 1 月我院收治的原发性食管 BSCC 患者 47 例,检测患者癌组织及癌旁组织中的 PD-L1、KMT2D 表达情况,并分析其与临床病理特征和预后的关系,用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,并进行 COX 多因素分析影响患者预后的危险因素。**结果** PD-L1、KMT2D 在原发性食管 BSCC 癌组织中的表达率均显著高于癌旁组织($P<0.05$)。PD-L1 和 KMT2D 高表达组与低表达组患者的浸润深度、临床分期和淋巴结转移比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而在性别、年龄、肿瘤大小、分化程度和肿瘤位置方面的差异无统计学意义($P>0.05$)。原发性食管 BSCC 患者 PD-L1 与 KMT2D 表达呈正相关($P<0.01$)。生存分析结果表明,PD-L1 高表达组和 PD-L1 低表达组 5 年总生存率分别为 12.5% (2/16)、41.9% (13/31),两组间累积总生存率差异有统计学意义($P<0.05$);KMT2D 高表达组和 KMT2D 低表达组 5 年总生存率分别为 17.2% (5/29)、55.6% (10/18),累积总生存率差异有统计学意义($P<0.05$)。COX 多元回归分析显示,肿瘤分期为 III~IV 期、浸润深度为 T4、存在淋巴结转移、PD-L1 高表达及 KMT2D 高表达为影响患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** PD-L1、KMT2D 高表达与原发性食管 BSCC 患者预后不良有密切关系,有望成为食管 BSCC 预后和诊断的标志物。

【关键词】 程序性死亡因子配体-1;赖氨酸甲基转移酶 2D;原发性食管基底细胞样鳞状细胞癌;预后

【中图分类号】 R730.261 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2025)02-0140-05

Expression and significance of programmed death factor ligand and methyltransferase in esophageal basaloid squamous cell carcinoma WEI Pin, JIANG Lin-na, AN Xin, YIN Feng, HE Peng Department of Pathology, Handan First Hospital, Handan 056002, China

【Abstract】 Objective To investigate the expression of programmed death factor ligand-1 (PD-L1) and lysine methyltransferase 2D (KMT2D) in primary basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus (BSCC) and their correlation with prognosis of patients. **Methods** Forty-seven patients with BSCC treated in our hospital from January 2015 to January 2019 were selected. PD-L1 and KMT2D expression in cancerous and adjacent tissues were detected. The correlation between these expressions and clinicopathological features was analyzed. Kaplan-Meier method was used to analyze the survival. COX univariate and multivariate analysis was used to analyze the influencing factors for prognosis of the patients. **Results** The expressions of PD-L1 and KMT2D in cancer tissues of primary esophageal BSCC were significantly higher than those in para-cancer tissues ($P<0.05$). There were statistically significant differences in depth of invasion, clinical stage and lymph node metastasis between high and low expression groups of PD-L1 and KMT2D ($P<0.05$). There was no significant difference in gender, age, tumor size, tumor location and differentiation degree ($P>0.05$). There was a positive correlation between PD-L1 and KMT2D expression in primary esophageal BSCC patients ($P<0.01$). Survival analysis results showed that the 5-year overall survival rates of the PD-L1 high expression group and PD-L1 low expression group were 12.5% (2/16) and 41.9% (13/31), respectively. The difference of cumulative overall survival rates between the two groups was significance ($P<0.05$). The 5-year overall survival rates of the KMT2D high-expression group and the KMT2D low-expression group were 17.2% (5/29) and 55.6% (10/18), respectively. The difference in cumulative overall survival rate between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). COX multivariate regression analysis identified that T4 invasion depth, III to IV tumor stage, lymph node metastasis, high expression of PD-L1, and high expression of KMT2D were independent risk factors affecting the prognosis of patients with primary esophageal BSCC ($P<0.05$). **Conclusions** The high expression of PD-L1 and KMT2D is closely related to poor prognosis of patients with primary esophageal BSCC. They may be used as prognostic markers for esophageal BSCC.

【Key words】 Programmed death ligand 1; Histone-lysine N-methyltransferase 2D; Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus; Prognosis

基底细胞样鳞状细胞癌(basaloid squamous cell carcinoma, BSCC)是鳞状细胞癌的一种特殊亚型,好发于鼻腔、舌、喉、食管等消化道组织,具有特殊的

病理特点^[1]。原发性食管 BSCC 发病率仅占食管癌的 0.3%~4.0%,是食管鳞状细胞癌一种特殊的特殊亚型,特点是有独特的组织形态,侵袭性强,预后差^[2]。程序性死亡蛋白-1(programmed death protein-1, PD-1)与程序性死亡因子配体-1(programmed cell death-1 ligand, PD-L1)在肿瘤细胞

的免疫逃逸机制中起着重要作用,基于 PD-L1 的免疫治疗可以消灭肿瘤细胞,是目前临床上一种新的抗肿瘤治疗手段^[3]。赖氨酸甲基转移酶 2D (histone-lysine n-methyltransferase 2D, KMT2D) 也叫作 MLL4、MLL2 和 ALR,是最大的甲基转移酶, KMT2D 在多种癌症中发生突变,影响下游靶基因的表达,在不同的癌症类型中产生促癌或抑癌作用^[4]。有研究表明,MLL2 高表达预示食管鳞状细胞癌患者预后不良,其可诱导上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 促进肿瘤进展^[5]。PD-L1、KMT2D 在食管 BSCC 中的研究较少,为了探讨 PD-L1、KMT2D 在原发性食管 BSCC 组织中的表达及与患者预后的相关性,寻找 BSCC 的发生机制和治疗方案提供理论依据,本文选取 2015 年 1 月至 2019 年 1 月我院收治的 47 例原发性食管 BSCC 患者临床资料进行研究。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 1 至 2019 年 1 月邯郸市第一医院收治的 47 例原发性食管 BSCC 患者。纳入标准:所有患者均经过免疫组化检查和病理学检查确诊;临床资料完整;均进行食管癌根治术;术前未进行任何治疗。排除标准:术前发现远处转移;围术期死亡;未在本院完成全部治疗或中途放弃;合并严重心脑血管疾病;合并严重肝肾功能障碍;合并其他恶性肿瘤。其中男 30 例,女 17 例,年龄 48 ~ 84 岁 [(64.51 ± 7.73) 岁],肿瘤大小:≤ 5 cm 37 例, > 5 cm 10 例;浸润深度:T1 ~ 2 期 8 例, T3 期 35 例, T4 期 4 例;肿瘤位置:胸上段 10 例,胸中段 29 例,胸下段 8 例;分化程度:高分化 11 例,中分化 25 例,低分化 11 例;淋巴结转移 22 例;TNM 分期:I+II 期 33 例, III+IV 期 14 例。患者及家属对本研究均知情同意;经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 收集患者的临床资料,包括年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤位置、分化程度、TNM 分期、浸润深度、淋巴结转移。在患者行食管癌根治术时,采集 47 例原发性食管 BSCC 癌组织及其距离肿瘤边缘 5 cm 处的癌旁组织,保存于 -80 °C 待检。采用免疫组化法检测组织中 PD-L1、KMT2D 的表达情况。

1.3 免疫组化染色 免疫组化采用 EnVision 二步法。47 例患者术后两组组织标本用 10% 中性福尔马林 24 h 充分固定,石蜡包埋,制作成 4 μm 组织连续切片。然后脱蜡水化切片,加热抗原修复后,冲洗 3 次 [用三乙醇胺缓冲盐水溶液 (Tris buffered saline, TBS)], 每次 5 min。用 3% H₂O₂ 溶液避光在室温条件下孵育 10 ~ 15 min,冷却后再用 TBS 冲洗 3 次,每次 5 min,然后加入一抗兔抗人 PD-L1 多克隆

抗体、兔抗人 KMT2D 多克隆抗体 (英国 Abcam 公司), 4 °C 孵育过夜;再用 TBS 冲洗 3 次,每次 5 min, EnVision 生物素化二抗,在室温条件下孵育 15 min, TBS 冲洗 3 次,每次 5 min,二氨基联苯胺法显色;然后用蒸馏水漂洗,苏木素复染 5 ~ 10 min,最后封片。**1.4 结果判断**^[6] 于高倍镜下进行计数,每个样本随机取 5 个视野,最后计算 PD-L1、KMT2D 的阳性细胞比例和染色强度取平均值。阳性细胞比例判断标准参考文献?: 阴性 0 分; 阳性细胞数 ≤ 10%, 1 分; 阳性细胞数 11% ~ 50%, 2 分; 阳性细胞数 51% ~ 75%, 3 分; 阳性细胞数 > 75%, 4 分。染色强度判断标准参考文献?: 阴性 0 分, 浅黄色 1 分, 棕黄色 2 分, 深棕色 3 分。阳性细胞比例和染色强度相乘获得 PD-L1、KMT2D 表达水平的评分参考文献?: 阴性 (-): 0 分; 弱阳性 (+): 1 ~ 3 分; 阳性 (++) : 4 ~ 7 分; 强阳性 (+++) : 8 ~ 12 分。由两名病理科医师采用双盲法确认最终结果。低表达组标准: 阴性和弱阳性。高表达组标准: 阳性和强阳性。

1.5 随访 术后随访患者 5 年,生存期以患者术后确诊当日开始计算,终止日期为患者死亡或随访时间结束。计算患者 5 年生存时间和总生存率。

1.6 统计学方法 数据结果采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 进行,生存分析采用 Kaplan-Meier,生存率比较采用 Log-rank 检验;预后分析采用多因素 Cox 回归。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 原发性食管 BSCC 患者 PD-L1、KMT2D 的表达情况 免疫组化研究结果显示,PD-L1 主要表达于细胞膜,在癌旁正常鳞状上皮中不表达。KMT2D 主要表达于细胞核内。PD-L1、KMT2D 在原发性食管 BSCC 癌组织中的高表达率均高于癌旁组织 ($P < 0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 原发性食管 BSCC 患者 PD-L1、KMT2D 的表达情况 [% (n)]

组别	例数	PD-L1	KMT2D
癌组织	47	34.0 (16/47)	61.7 (29/47)
癌旁组织	47	0	25.5 (12/47)
χ^2		19.282	12.502
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 PD-L1、KMT2D 表达与患者临床病理特征关系 在浸润深度、临床分期和淋巴结转移方面,PD-L1 及 KMT2D 高表达组与低表达组患者存在显著差异 ($P < 0.05$),而在性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤大小、分化程度方面则差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

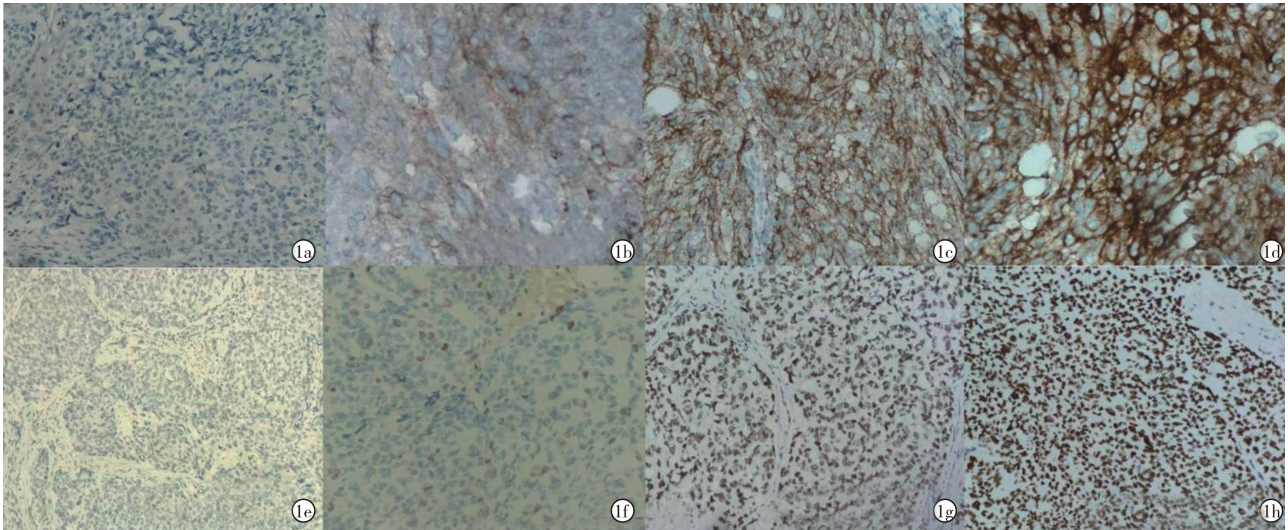


图1 免疫组化染色检测 PD-L1、KMT2D 的表达 a:PD-L1 阴性;b:PD-L1 弱阳性;c:PD-L1 中阳性;d:PD-L1 强阳性;e:KMT2d 阴性;f:KMT2d 弱阳性;g:KMT2d 中阳性;h:KMT2d 强阳性

表2 PD-L1、KMT2D 表达与患者临床病理特征关系

项目	n	PD-L1		χ^2	P	KMT2D		χ^2	P
		高表达(n=16)	低表达(n=31)			高表达(n=29)	低表达(n=18)		
男性	30	11	19	0.254	0.614	18	12	0.102	0.750
年龄	≤60 岁	14	5	0.025	0.875	8	6	0.175	0.675
	>60 岁	33	11			21	12		
肿瘤大小	≤5 cm	37	12	0.201	0.654	22	15	0.370	0.543
	>5 cm	10	4			7	3		
浸润深度	T1~2	8	2	8.508	0.014	1	7	11.377	0.003
	T3	35	10			24	11		
	T4	4	4			4	0		
肿瘤位置	上段	10	3	2.422	0.298	7	4	0.117	0.943
	中段	29	12			18	12		
	下段	8	1			4	2		
分化程度	高分化	11	4	0.294	0.863	8	3	0.835	0.659
	中分化	25	9			15	10		
	低分化	11	3			6	5		
淋巴结转移	22	13	9	11.557	0.001	18	4	7.083	0.008
TNM 分期	I+II 期	33	15	6.426	0.011	25	8	9.262	0.002
	III+IV 期	14	1			4	10		

2.3 原发性食管 BSCC 患者 PD-L1 与 KMT2D 表达的相关性 经过 Pearson 相关性分析,原发性食管 BSCC 患者 PD-L1 与 KMT2D 表达呈正相关($r=0.642, P<0.01$)。

2.4 PD-L1、KMT2D 表达与原发性食管 BSCC 患者预后的关系 47 例原发性食管 BSCC 患者存活 15 例,死亡 32 例,5 年总生存率 31.9%,无失访。根据免疫组化检查结果,将其分为 PD-L1 高表达组($n=16$)和 PD-L1 低表达组($n=31$),KMT2D 高表达组($n=29$)和 KMT2D 低表达组($n=18$)。生存曲线表明,患者 5 年总生存率 PD-L1 高表达组和 PD-

L1 低表达组分别为 12.5% (2/16)、41.9% (13/31),累积总生存率差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=4.208, P<0.05$);患者 5 年总生存率 KMT2D 高表达组和 KMT2D 低表达组分别为 17.2% (5/29)、55.6% (10/18),累积总生存率差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=7.503, P<0.05$)。见图 2、3。

2.5 影响患者预后的 COX 回归分析 COX 回归分析表明,影响患者预后的独立危险因素($P<0.05$):浸润深度为 T4、肿瘤分期为 III~IV 期、存在淋巴结转移、PD-L1 高表达及 KMT2D 高表达。见表 3。

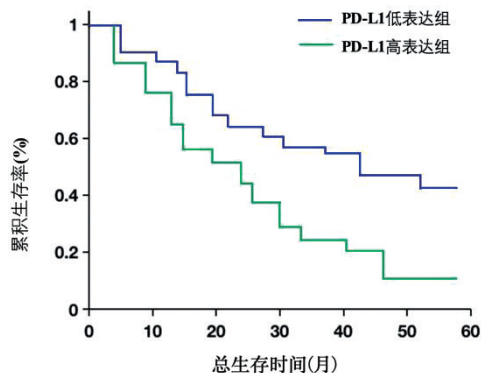


图2 PD-L1 高表达组和 PD-L1 低表达组 5 年总生存率

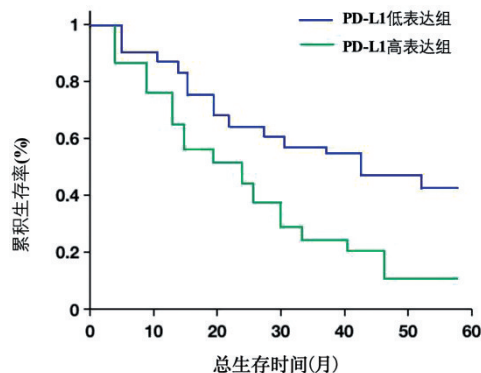


图3 KMT2D 高表达组和 KMT2D 低表达组 5 年总生存率

表3 影响原发性 BSCC 患者预后的多因素 COX 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
浸润深度 T4	0.558	0.147	14.409	0.000	1.747	1.310 ~ 2.331
肿瘤分期 III ~ IV 期	0.482	0.163	8.744	0.003	1.619	1.176 ~ 2.229
有淋巴结转移	0.593	0.149	15.839	0.000	1.809	1.351 ~ 2.423
PD-L1 高表达	0.841	0.145	33.640	0.000	2.319	1.745 ~ 3.081
KMT2D 高表达	0.772	0.136	32.222	0.000	2.164	1.658 ~ 2.825

3 讨论

食管癌在我国的发病率较高,其中食管 BSCC 发病率较低,是一种罕见的食管癌亚型,其发病率在 0.2% ~ 11.3%^[7]。早期 BSCC 容易被误诊为腺样囊性癌、腺鳞癌、小细胞癌,随着临床医学的进步,人们逐渐对 BSCC 有更多的了解,其病理形态特点为实性巢团状,由基底细胞样细胞构成,周边细胞排列呈现栅栏状,分布于食管黏膜下,部分癌巢中央可见粉刺样凝固性坏死;肿瘤细胞表现为异型性及多形性,核分裂像活跃,一般都需要术后病理组织学检查确诊^[8]。BSCC 进展快,侵袭性强,恶性程度高,主要发病于中老年人群,男性发病率更高,主要治疗手段是食管根治术与化疗联合,但是治疗效果较差^[9]。

PD-L1 主要出现在被激活的 T 细胞表面,它的结构域与免疫球蛋白的可变区非常相似。当与 PD1 结合时,在免疫抑制过程中,PD-L1 可以发挥负调节作用,增强免疫抑制的效果,阻碍 T 效应细胞的发育和功能,从而对机体的抗病毒、抗肿瘤等免疫反应产生负面调节^[10]。PD-L1 能促进肿瘤细胞转录因子的表达,从而促进形成 EMT 效应,诱发肿瘤细胞的侵袭和转移^[11]。免疫疗法是当前肿瘤治疗的热门领域,通过调节机体免疫系统,既可促使清除肿瘤细胞,又可能引发肿瘤免疫逃避现象。美国食品药品监督管理局(FDA)已批准 PD1/PD-L1 抑制剂用于治疗包括结肠癌、前列腺癌、肺癌、黑色素瘤、肾细胞癌等在内的 9 种恶性肿瘤,但对于食管癌的免疫治疗仍在研究阶段。张安莉等研究表明^[12],食管 BSCC 患者中高表达 PD-L1 的患者,术后总生

存期和无进展生存期明显低于低表达 PD-L1 的患者,说明高 PD-L1 表达是影响食管 BSCC 患者预后的独立因素。

表观遗传修饰调控参与了机体的多种生物学过程。基因调控的机制包括多种因素,比如组蛋白修饰、DNA 甲基化、非编码 RNA 等。当这些关键基因发生突变时,会直接影响肿瘤的发生和发展情况^[13]。组蛋白赖氨酸甲基化在基因表达的表观遗传和转录调控中扮演着重要角色,其中,组蛋白赖氨酸甲基化转移酶负责主导甲基化位点的修饰^[14]。KMT2D 是最重要的甲基转移酶之一,它主要参与组蛋白 H3 赖氨酸 4 的甲基化过程。目前有许多研究显示,KMT2D 在多种人类癌症中高度突变,进而破坏其在组蛋白甲基化中的作用,同时还会影响下游靶基因表达的异常,在消化系统肿瘤中发挥抑癌或促癌作用^[15]。因此 KMT2D 作为表观遗传修饰调节剂,可以作为肿瘤治疗的新靶点。有研究表明^[16],KMT2D 在 BSCC 中存在异质性表达。Zhang 等研究表明^[17],哈萨克族食管鳞癌患者中,MLL2 基因的 mRNA 和蛋白质表达水平呈现高水平,与患者的 TNM 分期、细胞分化程度、肿瘤大小以及预后密切相关。在体外和体内环境中,MLL2 均有助于促进食管癌细胞的生长、侵袭及转移,表现出潜在的癌基因特性。MLL2 的促癌作用机制与促进 EMT 的发生有关。

有研究表明^[18],表观遗传修饰可通过调控 PD-L1 的表达来影响肿瘤的发生、发展及产生耐药,PD-L1 具有多个调节因子,其中就包括 KMT2D。有研究表明^[19,20],通过筛选在针对免疫治疗如抗 PD-L1、抗 PD-1 或抗 CTLA4 的反应中,在人类癌症中呈

现显著突变的基因,结果发现在多种癌症的免疫检查点阻断治疗中 KMT2D 突变起到促进疗效的作用,其中 KMT2D 突变在抗 PD-1 治疗中的表现得最为敏感。

本研究结果表明,PD-L1、KMT2D 在原发性食管 BSCC 癌组织中的高表达率均显著高于癌旁组织 ($P < 0.05$)。提示 PD-L1、KMT2D 高表达与原发性食管 BSCC 的发展有关。PD-L1 和 KMT2D 高表达组与低表达组患者在浸润深度、临床分期和淋巴结转移方面存在显著差异 ($P < 0.05$)。进一步说明,PD-L1、KMT2D 表达与原发性食管 BSCC 的肿瘤恶性程度有关,在肿瘤的侵袭、转移过程中起促进作用。另外,经过 Pearson 相关性分析,原发性食管 BSCC 患者 PD-L1 与 KMT2D 表达呈正相关 ($P < 0.01$)。结合相关研究结果^[21],提示在食管 BSCC 中 KMT2D 与 PD-L1 可能存在一个上下游调控的关系,KMT2D 作为表观遗传修饰调控因子可能参与 PD-L1 表达的调控,进而影响食管 BSCC 的发展进程。

本研究中生存曲线表明,PD-L1 高表达组和 PD-L1 低表达、KMT2D 高表达组和 KMT2D 低表达组 5 年累积总生存率均有显著性差异 ($P < 0.05$)。说明 PD-L1、KMT2D 高表达原发性食管 BSCC 患者的生存率明显降低,PD-L1、KMT2D 的高表达会使原发性食管 BSCC 患者不良预后风险加大。另外,COX 多元回归分析表明,影响患者预后的独立危险因素 ($P < 0.05$):浸润深度为 T4、肿瘤分期为 III ~ IV 期、存在淋巴结转移、PD-L1 高表达及 KMT2D 高表达。提示 PD-L1 和 KMT2D 高表达与食管 BSCC 患者预后密切相关,分析其可能原因:KMT2D 可能还是一个原癌基因,通过调控下游相关基因的表达,如 PD-L1,影响食管 BSCC 的发生、进展,肿瘤细胞的 PD-L1 表达能抑制 T 细胞活化,促使 T 细胞凋亡,导致肿瘤细胞免疫逃逸。因此临床可以通过监测 PD-L1、KMT2D 的表达情况来评估患者的预后。

综上,PD-L1、KMT2D 高表达与原发性食管 BSCC 患者预后不良有密切关系,有望成为食管 BSCC 预后和诊断的标志物。但由于本研究为单中心研究,且样本量小,病例选择可能存在偏倚,后续还将加大样本量,进行分子生物学研究,深入探究 PD-L1、KMT2D 表达与原发性食管 BSCC 患者预后的关系。

【参考文献】

[1] 荣璐璐. 食管鳞状细胞癌及其特殊亚型(梭形细胞鳞状细胞癌)临床病理特征及分子病理特征研究[D]. 北京协和医学院,2021.

[2] Nakamura J, Furuya S, Hagio K, et al. 335 Differentially expressed

micromas and predictive target genes in basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. *Diseases of the Esophagus*, 2021, 34 (Supplement_1): doab052. 335.

[3] 钱雯川,王凡. PD-1/PD-L1 免疫治疗在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2020, 27(3):381-382.

[4] 赵玉,潘新宇,于建渤. 赖氨酸甲基转移酶 2D 与人类肿瘤的关系[J]. *诊断病理学杂志*, 2020, 27(3):209-211.

[5] Abudurehman A, Ainiwaer J, Hou Z, et al. High MLL2 expression predicts poor prognosis and promotes tumor progression by inducing EMT in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2018, 144: 1025-1035.

[6] 张婷,蔡涛,邓爽,等. 鳞状上皮细胞癌抗原、E 钙素表达水平对食管癌预后的影响[J]. *实用医院临床杂志*, 2023, 20(2):84-87.

[7] 李楠,张玮,吕瑛. 早期食管基底细胞型鳞癌的内镜下特征[J]. *胃肠病学*, 2019, 24(11): 645-649.

[8] 庄惠军,陈进忠,苏虹,等. 早期食管基底细胞样鳞状细胞癌的内镜特征及预后分析[J]. *中国内镜杂志*, 2023, 29(3):50-55.

[9] 赵磊,初霞,李珊珊,等. 食管基底细胞样鳞癌组织 Ki-67 表达水平及意义[J]. *人民军医*, 2021, 64(5):446-449.

[10] 陈思宇,孙伟,姜永生. PARP 抑制剂与 PD-1/PD-L1 抑制剂在恶性肿瘤中联合应用的研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2023, 58(24):2235-2239.

[11] 王岳,全纯涛,吴红雅,等. 程序性死亡配体 PD-L1 在肿瘤中调控机制的研究进展[J]. *生命科学*, 2023, 35(3):367-377.

[12] 张安莉,李倩倩,李恒,等. 食管基底细胞样鳞状细胞癌中 PD-L1 表达及与临床病理的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36(9):1014-1018.

[13] 王悦,呼群,侯英伟. 表观遗传修饰对肿瘤 PD-L1 表达调控的研究进展[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2022, 49(6): 345-348.

[14] 彭浪,范伟,朱立夫,等. 赖氨酸甲基转移酶 2D 在消化系统肿瘤中的研究进展[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2022, 27(10): 1343-1346.

[15] 李旺,涂杰,刘娜,等. 组蛋白甲基化转移酶及其抑制剂的研究进展[J]. *中国药物化学杂志*, 2021, 31(2):129-141.

[16] Xinran, Wang Y, Liu. Intratumoral heterogeneity of esophageal squamous cell carcinoma and its clinical significance[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(2):308-314.

[17] Zhang N, Shi J, Shi X, et al. Mutational characterization and potential prognostic biomarkers of chinese patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 12797-12809.

[18] Oreskovic E, Wheeler EC, Mengwasser KE, et al. Genetic analysis of cancer drivers reveals cohesin and CTCF as suppressors of PD-L1 [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2022, 119(7):e2120540119.

[19] Wang G, Chow RD, Zhu L, et al. CRISPR-GEMM pool edmutagenic screening identifies KMT2D as a major modulator of immune checkpoint blockade[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(12):1912-1933.

[20] 赵惠,陈建华. 食管鳞癌患者的基因变异及临床关联分析[J]. *肿瘤*, 2020, 40(6):409-420.

[21] Xu H, Liang X, Liu X, et al. The landscape of PD-L1 expression and somatic mutations in hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of gastrointestinal oncology*, 2021, 12(3):1132-1140.

(收稿日期:2024-07-10;修回日期:2024-12-21)

(本文编辑:侯晓林)