

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.06.030

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250529.1044.002\(2025-05-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250529.1044.002(2025-05-29))HOX 基因在肺癌中的作用及早期诊断意义^{*}张凌翔,徐 忠,伍 术,叶 琳[△]

(重庆医科大学附属第一医院胸心外科,重庆 400016)

[摘要] 肺癌是全球癌症发病率和死亡率最高的疾病,严重威胁人类健康。同源盒(HOX)基因构成了一个进化保守的转录因子家族,在胚胎发育、组织模式和细胞分化中起着关键作用。在许多恶性肿瘤中已经观察到 HOX 基因表达的失调并影响肿瘤的发生、进展和治疗反应。该文系统总结了 HOX 基因在肺癌中的作用及早期诊断意义。

[关键词] 肺癌;同源盒基因;早期诊断**[中图法分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2025)06-1453-06Role of HOX genes in lung cancer and their significance for early diagnosis^{*}ZHANG Lingxiang, XU Zhong, WU Shu, YE Lin[△]

(Department of Cardiothoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Lung cancer remains the disease with the highest incidence and mortality rates globally, posing a severe threat to human health. HOX genes constitute an evolutionarily conserved family of transcription factors that play critical roles in embryonic development, tissue patterning, and cell differentiation. Dysregulation of HOX gene expression has been observed in many malignant tumors, affecting tumorigenesis, progression, and treatment response. This article reviewed systematically summarized the expression, functions, and diagnostic significance of HOX genes in lung cancer.

[Key words] lung cancer; homeobox genes; early diagnosis

同源盒(homeobox, HOX)基因是一类编码转录因子的多基因家族,广泛存在于多细胞生物中,特别是在胚胎发育过程中发挥至关重要的作用^[1]。HOX 基因的作用广泛而多样,越来越多的证据表明它们在包括肺癌在内的多种类型的肿瘤发生中起着关键作用^[2-6]。特别是 HOX 基因的 DNA 甲基化在肺癌的早期筛查和预后预测中显示出巨大的潜力,这使得它们成了癌症早期诊断和治疗的新靶点^[7-10]。本文重点总结 HOX 基因在肺癌发生、发展中的作用及早期诊断意义,以提高对肺癌患者的诊疗水平,改善其生存质量,延长生存期。

1 HOX 基因概述

在哺乳动物中,HOX 基因分为 4 个簇(HOXA、HOXB、HOXC、HOXD),它们位于 4 个不同的染色体上(7p15、17q21、12q13 和 2q31)^[11],每个集群包含 9~11 个成员。迄今为止,已在哺乳动物中鉴定出 39 个 HOX 基因,并根据每个簇中的染色体位置和序列的相似性分为 13 个旁系同源物组^[12]。HOX 基因在胚胎发育中的作用严格遵循 3 个原则。(1)空间共线

性:HOX 基因在簇中的 3'到 5'位置与其在动物中沿前-后轴的表达一致;(2)后验表现性:簇中 5'方向的 HOX 基因比位于 3'方向的 HOX 基因具有更显性的表型;(3)时间共线性:每个簇中的 HOX 基因表达序列对应于其 3'到 5'的位置^[2]。

HOX 基因在不同癌症中的异常表达与肿瘤发生和进展有关^[13-15]。它既可以作为癌基因,也可以作为肿瘤抑制因子,但通常在促癌方面发挥更大的作用。在细胞水平上,HOX 基因可促进细胞增殖并抑制细胞凋亡。在肿瘤水平上,HOX 基因可促进血管生成、肿瘤转移及耐药^[15-18]。

2 HOX 基因在肺癌中的作用

2.1 HOXA

HOXA5 作为抑癌因子与 p53 相互协同,通过抑制细胞迁移、侵袭及丝状足形成,明显降低了非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞的转移潜能。体外实验表明,HOXA5 的异位表达可抑制肺腺癌细胞的恶性表型,而其在体内的过表达则能有效阻断肿瘤转移^[19]。与之相反的是,HOXA5 的表

^{*} 基金项目:重庆市自然科学基金项目(CSTB2024NSCQ-MSX0074)。[△] 通信作者,E-mail: yelin@hospital.cqmu.edu.cn。

达缺失或启动子区域的高甲基化与肿瘤侵袭性增强及患者生存期缩短明显相关,该现象在 I 期 NSCLC 患者中尤为明显^[20]。从表观遗传调控层面看,DNA 甲基化是 HOX 基因表达沉默的核心机制。HOX 基因簇内部及邻近区域存在多个 CpG 岛,这些位点在肺癌中频繁发生异常甲基化,导致 HOX 基因如 HOXA5 转录抑制,进而驱动肿瘤恶性进展。这一发现为肺癌的表观遗传治疗提供了理论依据^[21]。此外,HOX 基因与化疗耐药性存在复杂关联。最近有报道,HOXA1 与肿瘤的顺铂耐药相关,并且其高表达与肺癌的较差预后明显相关^[22]。类似地,HOXA9 的调控网络涉及 miR-196b/核因子- κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)信号轴,miR-196b 通过激活 NF- κ B 进而促进肿瘤侵袭,而 HOXA9 的过表达又可以拮抗这一效应,并通过上调上皮标志物上皮钙黏蛋白(epithelial cadherin,E-cadherin)抑制上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT),从而逆转侵袭表型^[23]。这些发现不仅揭示了 HOXA 基因通过多信号通路交互影响肿瘤发展和耐药,还突出 HOXA 基因家族的双向调控特性。

2.2 HOXB

HOXB 基因家族在肺癌的发生、进展及治疗耐药性中扮演重要角色。研究发现,HOXB5 在 NSCLC 组织中明显过表达,并通过激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭及 EMT^[24]。同时,抑制 HOXB5 可明显阻断上述恶性表型,揭示了其作为潜在治疗靶点的价值。类似地,HOXB7 在肺腺癌中高表达,且与患者的不良生存预后、较晚的肿瘤分期及淋巴结转移密切相关。其促癌作用不仅体现在驱动 EMT 过程,还可通过诱导干细胞样表型扩增,增强肿瘤侵袭性^[25]。同时,HOXB8 在 NSCLC 中同样表现出促癌特性,其表达水平与肺癌晚期分期和转移风险呈正相关,敲低 HOXB8 表达可抑制 EMT 及肿瘤进展^[26]。研究表明,在卵巢癌中 HOXB9 呈现明显过表达特征,其不仅通过调控肿瘤细胞增殖、侵袭等恶性生物学行为促进癌症进展,更重要的是被发现与顺铂化疗耐药性密切相关,直接影响临床治疗效果^[27-28]。据报道,在肺腺癌中的研究同样发现 HOXB9 表达水平异常升高,且 HOXB9 高表达患者的总生存期明显缩短,可作为独立的预后不良预测指标^[29]。研究显示,HOXB9 在肺腺癌中高表达,且与患者预后不良明显相关。一方面,HOXB9 通过直接激活迁移相关基因包含有 jumonji 结构域的蛋白 6(jumonji domain-containing protein 6,JMJD6)进而促进肿瘤细胞转移;另一方面,其 K27 位点乙酰化可反向调控恶性表型。乙酰化的 HOXB9 通过抑制 JMJD6 转录,明显抑制肺癌细胞迁移及异种移植瘤生长,且其高乙酰化水平与患者总生存期延长相关^[30]。

此外,HOXB9 的 DNA 甲基化水平升高可预测肺腺癌患者对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor,EGFR-TKI)治疗的原发性耐药,为临床筛选 EGFR-TKI 治疗不敏感人群提供了分子标志物^[31]。此外另一项重要研究报道,HOXB9 与淋巴增强子结合因子 1(lymphoid enhancer-binding factor 1,LEF1)共同作为 Wnt/ β -连环蛋白-T 细胞因子通路(Wnt/ β -catenin-T cell factor pathway,WNT/TCF)的效应因子,驱动肺腺癌转移程序的激活^[32],进一步揭示其作为联合治疗靶点的潜力。

2.3 HOXC

HOXC 基因家族在肿瘤发生、发展中的调控作用日益受到关注。研究表明,HOXC8 在乳腺癌、胃癌、食管癌及结直肠癌等多种癌症中异常高表达,且与 NSCLC 的恶性进展密切相关^[33-36]。在 NSCLC 临床标本和细胞系中 HOXC8 的表达明显高于正常组织,并主要定位于细胞核内发挥功能。其分子机制研究显示,HOXC8 可通过激活转化生长因子 β 1(transforming growth factor beta 1,TGF- β 1)信号通路直接促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭,同时抑制细胞凋亡并介导化疗耐药,成为 NSCLC 顺铂耐药的关键驱动因素之一^[37]。最近发现,HOXC 基因家族另一重要成员 HOXC10 在 NSCLC 中同样呈现促癌特性。其过表达主要由启动子区 CpG 岛低甲基化和 DNA 二级结构 G-四链体的异常形成所驱动,进而激活下游促存活信号通路^[38]。同时,HOXC10 的异常表达还与多梳抑制复合体 2(polycomb repressive complex 2,PRC2)的基因缺陷相关,这一发现说明了表观遗传调控网络在肺癌发生中的复杂性^[39]。此外,HOXC10 具有潜在靶向治疗价值,其依赖的 G-四链体结构可作为新型 G4 干扰剂的作用靶点,抑制肿瘤增殖^[38]。同时,HOXC10 过表达可能增强 KRAS 癌基因突变型 NSCLC 对 MEK 激酶/BET 蛋白抑制剂联合治疗的敏感性,提示其可作为动态监测靶向治疗效果的生物标志物,为个体化治疗策略提供依据^[39]。

2.4 HOXD

HOXD1 和 HOXD9 作为 HOX 基因家族成员,在肺癌中表现出截然相反的生物学功能及临床意义。据报道,HOXD1 在肺腺癌中发挥肿瘤抑制作用,其表达水平在患者组织中明显降低,且低表达与患者总生存期缩短密切相关。通过体外实验进一步证实,HOXD1 能够有效抑制肺腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,其作用机制可能通过调控骨形态发生蛋白 2/6(bone morphogenetic protein 2/6,BMP2/6)mRNA 表达实现。同时动物实验支持了这一结论,在小鼠肿瘤模型中过表达 HOXD1 明显抑制了肿瘤生长,揭示了其在肺癌治疗中的潜在价值^[40]。与之相反,

HOXD9 在 NSCLC 中呈现明确的致癌特性。同时,HOXD9 在 NSCLC 组织中异常高表达,且与患者预后不良密切相关。功能实验表明,HOXD9 不仅促进 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭,还可通过抑制细胞凋亡、加速细胞周期进程驱动肿瘤恶性进展^[41]。同时该研究的机制研究表明,HOXD9 通过直接结合并反式激活血管生成素 2(angiotensinogen 2,ANGPT2)基因上调程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1,PD-L1)的表达,从而帮助肿瘤细胞逃避免疫监视,进而降低免疫治疗疗效。

3 HOX 基因在肺癌早期诊断中的意义

HOX 基因的表达可受到其 DNA 甲基化状态的影响,DNA 甲基化作为一种重要的调控机制,在癌症进展中发挥着重要作用。既往研究表明,HOX 基因异常 DNA 甲基化与乳腺癌、卵巢癌、食管鳞状细胞癌、NSCLC、胃癌、子宫内膜癌等多种癌症相关^[15,42-45]。近年来,对 HOX 基因 DNA 甲基化的研究表明 HOX 基因的 DNA 甲基化可能是早期诊断各种疾病和确定患者预后的生物标志物。最近有研究通过整合 HOXA9 的 DNA 甲基化与遗传变异,提出了一种高敏感性和特异性的 NSCLC 诊断组合^[46],为液体活检在肺癌早期筛查中的应用提供了新思路,表明 HOX 基因的 DNA 甲基化可以作为肺癌早期检测的潜在生物标志物。

检测血液和支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid,BALF)中的基因 DNA 甲基化,是早期诊断肺癌中一项具有前景的技术。特定 HOX 基因的 DNA 甲基化已被确定为肺癌的潜在生物标志物,相较于传统方法,侵入性更少。研究表明,血浆标本中甲基化的 SHOX2 和 RASSF1A 等标志物已被用于肺癌的早期诊断^[47]。同时,包含 HOXB4、HOXA7、HOXD8、ITGA4、ZNF808、PTGER4 和 B3GNTL1 在内的 7 个差异甲基化基因(differentially methylated genes,DMG)的差异甲基化区域(differentially methylated regions,DMR)可用于区分肺癌和良性疾病。这些标志物具有相对稳定性,并可在循环肿瘤 DNA 中被检测到,为肺癌的早期诊断提供了非侵入性诊断方法^[48]。YANG 等^[49]使用实时定量甲基化特异性聚合酶链反应(quantitative methylation-specific PCR,QMSP)使用循环游离 DNA 甲基化分析进行早期肺癌检测,发现 HOXA9 和 WT1 的 DNA 甲基化不仅发生在肺癌患者中,也发生在非肺癌患者中。CHEN 等^[50]开发了一种高灵敏度的 DNA 甲基化检测方法用于诊断肺结节患者的肺癌情况。与良性组相比,恶性组血浆中 CDO1、TAC1、SOX17 和 HOXA7 的 DNA 甲基化程度明显增高。此外,CDO1、SOX17 和 HOXA7 的组合总体性能最好,有 90%和 71%的敏感度和特异度,受试者工作曲线下面积为 0.88。而

CDO1、TAC1 和 SOX17 的组合在小于 1.0 cm 的肿瘤大小中表现最好。ABOU-ZEID 等^[46]研究游离 DNA 中 HOXA9 基因启动子甲基化及 SOX2 和 HV2 基因的拷贝数变异(copy number variation,CNV),并将其作为 NSCLC 的潜在诊断面板。3 个基因联合分析的曲线下面积为 0.958,敏感度为 88%,特异度为 100%。

BALF 检测在诊断肺部疾病方面具有较好的特异性和敏感性。BALF 中甲基化的 HOXA9 被证明为肺癌的早期诊断生物标志物,敏感性为 73%~80%,表明它可能作为肺癌早期诊断的补充工具^[51]。LI 等^[52]开发了一种使用 BALF 标本的 DNA 甲基化测试来诊断肺结节良恶性,确定了 11 个肺癌特异性甲基化标志物(CDO1、GSHR、HOXA11、HOXB4-1、HOXB4-2、HOXB4-3、HOXB4-4、LHX9、MIR196A1、PTGER4-1 和 PTGER4-2)。这些标志物的 DNA 甲基化水平在恶性组织中明显升高。在 BALF 标本 DNA 甲基化水平差异与组织中的差异趋势一致,并从中开发了诊断良恶性肺结节的最佳 5 个标志物模型(LHX9、GSHR、HOXA11、PTGER4-2 和 HOXB4-3)。其曲线下面积达到 0.93,总体敏感度为 82%,特异度为 91%。

总体而言,通过检测血液和 BALF 中的 HOX 基因 DNA 甲基化为肺癌的早期诊断带来了重要进展,尤其是 HOXA9、HOXA7、HOXB4 等基因,对改善患者预后至关重要。非侵入性的检测有助于成为更好的筛查策略,特别是在高风险人群中。此外,一些正在进行的研究旨在进一步优化这些生物标志物,以提高其早期诊断的准确性和临床应用价值。

4 结 语

HOX 基因家族在肺癌的发生和进展中扮演了重要角色,不仅与肿瘤的增殖、迁移、侵袭等恶性表型密切相关,还通过表观遗传调控机制,如 DNA 甲基化、miRNA 调节等影响着肿瘤的生物行为。不同 HOX 基因在肺癌中的表达异常与肿瘤的发生、发展及化疗耐药性密切相关,且其 DNA 甲基化模式在肺癌早期诊断中具有显著的潜力。对血液及 BALF 等非侵入性标本中 HOX 基因 DNA 甲基化的检测,提供了一种简便、灵敏的早期筛查工具,尤其是在高风险人群中的应用,具有显著的临床意义。未来,HOX 基因的 DNA 甲基化标志物检测可能成为肺癌早期诊断和预后评估的重要手段。

参考文献

[1] PERALDI R, KMITA M. 40 years of the homeobox: mechanisms of HOX spatial-temporal collinearity in vertebrates [J]. Development,

- 2024,151(16):dev202508.
- [2] YADAV C, YADAV R, NANDA S, et al. Role of HOX genes in cancer progression and their therapeutical aspects [J]. *Gene*, 2024, 919: 148501.
- [3] YANG J, LI J, LI S, et al. Effects of HOX family regulator-mediated modification patterns and immunity characteristics on tumor-associated cell type in endometrial cancer [J]. *Mol Biomed*, 2024, 5(1):32.
- [4] LI M, BAI G, CEN Y, et al. Silencing HOXC13 exerts anti-prostate cancer effects by inducing DNA damage and activating cGAS/STING/IRF3 pathway[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 884.
- [5] YI C, WEI W, WAN M, et al. Expression patterns of HOX gene family defines tumor micro-environment and immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2023, 195(8):5072-5093.
- [6] SUN C, DENG H, LI Q, et al. HOXB9 promotes laryngeal squamous cell carcinoma progression by upregulating MMP12[J]. *Funct Integr Genomics*, 2024, 24(3):78.
- [7] KOPEC K, QUARANTO D, DESOUZA N R, et al. The HOX gene family's role as prognostic and diagnostic biomarkers in hematological and solid tumors[J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(2):262.
- [8] SHENOY U S, BASAVARAJAPPA D S, KABEKKODU S P, et al. Pan-cancer exploration of oncogenic and clinical impacts revealed that HOXA9 is a diagnostic indicator of tumorigenesis[J]. *Clin Exp Med*, 2024, 24(1):134.
- [9] LIU W, XIA K, HUANG X, et al. The homeobox family gene signature predicts the prognosis of osteosarcoma and correlates with immune invasion [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 886.
- [10] XU Y, ZHANG M, SHI Q, et al. Identification of HOXB9 to predict prognosis of endometrial cancer based on comprehensive bioinformatics analysis[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1):79.
- [11] KHAN I, AMIN M A, EKLUND E A, et al. Regulation of HOX gene expression in AML [J]. *Blood Cancer J*, 2024, 14(1):42.
- [12] CONTARELLI S, FEDELE V, MELISI D. HOX genes family and cancer; a novel role for Homeobox B9 in the resistance to anti-angiogenic therapies[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3299.
- [13] TSAI C Y, LIAO J B, LEE Y C, et al. HOXC8 mediates osteopontin expression in gastric cancer cells[J]. *J Cancer*, 2023, 14(13): 2552-2561.
- [14] ZHAO L, LOU W, ZHANG Y, et al. Comprehensive analysis of HOX family genes in endometrial cancer[J]. *Transl Cancer Res*, 2023, 12(12):3728-3743.
- [15] HU X, WANG Y, ZHANG X, et al. DNA methylation of HOX genes and its clinical implications in cancer[J]. *Exp Mol Pathol*, 2023, 134:104871.
- [16] RAJU G S R, PAVITRA E, BANDARU S S, et al. HOTAIR; a potential metastatic, drug-resistant and prognostic regulator of breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1):65.
- [17] LUO B, FENG S, LI T, et al. Transcription factor HOXB2 upregulates NUSAP1 to promote the proliferation, invasion and migration of nephroblastoma cells via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(6): 205.
- [18] CHEN C, WANG F, CHENG C, et al. Cancer-associated fibroblasts-derived exosomes with HOXD11 overexpression promote ovarian cancer cell angiogenesis via FN1 [J]. *Reprod Sci*, 2025, 32(5):1530-1544.
- [19] JASIM S A, FARHAN S H, AHMAD I, et al. Role of homeobox genes in cancer: immune system interactions, long non-coding RNAs, and tumor progression[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1):964.
- [20] YANG Y, HUANG J, WANG Q, et al. Clinicopathologic and prognostic implications of HOXA gene and its associated long-noncoding RNAs expression in non-small cell carcinoma: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(32):e38087.
- [21] BLANCHETT R, LAU K H, PFEIFER G P. Homeobox and polycomb target gene methylation in human solid tumors[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):13912.
- [22] SUI Q, CHEN Z, HU Z, et al. Cisplatin resistance-related multi-omics differences and the establishment of machine learning models[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):171.
- [23] YU S L, LEE D C, SOHN H A, et al. Homeobox

A9 directly targeted by miR-196b regulates aggressiveness through nuclear factor-kappa B activity in non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Carcinog*,2016,55(12):1915-1926.

[24] SHENOY U S,ADIGA D,KABEKKODU S P, et al. Molecular implications of HOX genes targeting multiple signaling pathways in cancer [J]. *Cell Biol Toxicol*,2022,38(1):1-30.

[25] MONTERISI S,LO RISO P,RUSSO K, et al. HOXB7 overexpression in lung cancer is a hallmark of acquired stem-like phenotype[J]. *Oncogene*,2018,37(26):3575-3588.

[26] JIANG S,WANG T,HAN Y, et al. Downregulation of homeobox B8 in attenuating non-small cell lung cancer cell migration and invasion though the epithelial-mesenchymal transition pathway[J]. *Transl Cancer Res*,2024,13(1):413-422.

[27] ZHANG J,CHEN B,WANG Y, et al. The E2F1-HOXB9/PBX2-CDK6 axis drives gastric tumorigenesis and serves as a therapeutic target in gastric cancer[J]. *J Pathol*,2023,260(4):402-416.

[28] JIN Q,XU L,WANG J, et al. Pan-cancer analysis of Homeobox B9 as a predictor for prognosis and immunotherapy in human tumors[J]. *Aging (Albany NY)*,2023,15(11):5096-5124.

[29] HJAZI A,JASIM S A,AL-DHALIMY A M B, et al. HOXA9 versus HOXB9; particular focus on their controversial role in tumor pathogenesis[J]. *J Appl Genet*,2024,65(3):473-492.

[30] WAN J,XU W,ZHAN J, et al. PCAF-mediated acetylation of transcriptional factor HOXB9 suppresses lung adenocarcinoma progression by targeting oncogenic protein JMJD6[J]. *Nucleic Acids Res*,2016,44(22):10662-10675.

[31] SU S F,LIU C H,CHENG C L, et al. Genome-wide epigenetic landscape of lung adenocarcinoma links HOXB9 DNA methylation to intrinsic EGFR-TKI resistance and heterogeneous responses [J]. *JCO Precis Oncol*,2021,5:2000151.

[32] ZHOU H M,ZHAO L M. Wnt signaling pathway-derived score for predicting therapeutic resistance and tumor microenvironment in lung adenocarcinoma[J]. *Front Pharmacol*,2022,13:1091018.

[33] GOMES J V,NICOLAU-NETO P,DE ALMEIDA J N, et al. HOXA7 expression is an independent prognostic biomarker in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Genes (Basel)*,2024,15(11):1430.

[34] CHENG X,LUO J,CAO J. Identification of HOXC gene family as prognostic and immune-related biomarkers in breast cancer through mRNA transcriptional profile and experimental validation [J]. *Biochem Genet*. [2024-11-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38995528/>.

[35] ZHANG J,HOU N,RAO D, et al. HOXC12 promotes the invasion and migration of gastric cancer cells by upregulating SALL4 and activating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Discov Oncol*,2024,15(1):620.

[36] WU S,ZHU D,FENG H, et al. Comprehensive analysis of HOXC8 associated with tumor microenvironment characteristics in colorectal cancer[J]. *Heliyon*,2023,9(11):e21346.

[37] LIU H,ZHANG M,XU S, et al. HOXC8 promotes proliferation and migration through transcriptional up-regulation of TGF β 1 in non-small cell lung cancer[J]. *Oncogenesis*,2018,7(2):1.

[38] LI M,ALSAGER J S,WANG Z, et al. Epigenetic upregulation of HOXC10 in non-small lung cancer cells [J]. *Aging (Albany NY)*,2020,12(17):16921-16935.

[39] GUERRA S L,MAERTENS O,KUZMICKAS R, et al. A deregulated HOX gene axis confers an epigenetic vulnerability in KRAS-mutant lung cancers[J]. *Cancer Cell*,2020,37(5):705-719. e6.

[40] HU X,ZHANG S,ZHANG X, et al. HOXD1 inhibits lung adenocarcinoma progression and is regulated by DNA methylation [J]. *Oncol Rep*,2024,52(6):173.

[41] HE J,JIANG M,LIU J, et al. Homeobox D9 drives the malignant phenotypes and enhances the Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer cells via binding to Angiopoietin-2 promoter[J]. *World J Surg Oncol*,2023,21(1):93.

[42] MAMATJAN Y,VOISIN M R,NASSIRI F, et al. Integrated molecular analysis reveals hypermethylation and overexpression of HOX genes to be poor prognosticators in isocitrate dehydrogenase mutant glioma [J]. *Neuro Oncol*,2023,25(11):2028-2041.

[43] JIN Z,SUN D,SONG M, et al. Comprehensive analysis of HOX family members as novel di-

- agnostic and prognostic markers for hepatocellular carcinoma [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 5758601.
- [44] NUECHTERLEIN N, CIMINO S, SHELBOURN A, et al. HOXD12 defines an age-related aggressive subtype of oligodendroglioma [J]. *Acta Neuropathol*, 2024, 148(1): 41.
- [45] BONDARUK J, JAKSIK R, WANG Z, et al. The origin of bladder cancer from mucosal field effects [J]. *iScience*, 2022, 25(7): 104551.
- [46] ABOU-ZEID A, HASHAD D, BAESS A, et al. HOXA9 gene promotor methylation and copy number variation of SOX2 and HV2 genes in cell free DNA: a potential diagnostic panel for non-small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 329.
- [47] JIN Y, LU R, LIU F, et al. DNA methylation analysis in plasma for early diagnosis in lung adenocarcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(28): e38867.
- [48] HU S, TAO J, PENG M, et al. Accurate detection of early-stage lung cancer using a panel of circulating cell-free DNA methylation biomarkers [J]. *Biomark Res*, 2023, 11(1): 45.
- [49] YANG Z, QI W, SUN L, et al. DNA methylation analysis of selected genes for the detection of early-stage lung cancer using circulating cell-free DNA [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28(3): 355-360.
- [50] CHEN C, HUANG X, YIN W, et al. Ultrasensitive DNA hypermethylation detection using plasma for early detection of NSCLC: a study in Chinese patients with very small nodules [J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1): 39.
- [51] WEN S W C, ANDERSEN R F, RASMUSSEN K, et al. Validating methylated HOXA9 in bronchial lavage as a diagnostic tool in patients suspected of lung cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(16): 4223.
- [52] LI L, YE Z, YANG S, et al. Diagnosis of pulmonary nodules by DNA methylation analysis in bronchoalveolar lavage fluids [J]. *Clin Epigenetics*, 2021, 13(1): 185.
- (收稿日期: 2025-01-20 修回日期: 2025-04-27)
(编辑: 唐 璞)
-
- (上接第 1452 页)
- [38] CLARISSE D, OFFNER F, DE BOSSCHER K. Latest perspectives on glucocorticoid-induced apoptosis and resistance in lymphoid malignancies [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(2): 188430.
- [39] PAUGH S W, BONTEN E J, SAVIC D, et al. NALP3 inflammasome upregulation and CASP1 cleavage of the glucocorticoid receptor cause glucocorticoid resistance in leukemia cells [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(6): 607-614.
- [40] SINGH J, KUMARI S, ARORA M, et al. Prognostic relevance of expression of EMP1, CASP1, and NLRP3 genes in pediatric B-Lineage acute lymphoblastic leukemia [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 606370.
- [41] ZHANG C, HAN F, YU J, et al. Investigation of NF- κ B-94ins/del AT TG and CARD8 (rs2043211) gene polymorphism in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 501.
- [42] MINCIACCHI V R, KUMAR R, KRAUSE D S. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future [J]. *Cells*, 2021, 10(1): 117.
- [43] ZHANG A, YU J, YAN S, et al. The genetic polymorphism and expression profiles of NLRP3 inflammasome in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Hum Immunol*, 2018, 79(1): 57-62.
- [44] HALLEK M, AL-SAWAF O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(12): 1679-1705.
- [45] RAO Z, ZHU Y, YANG P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer [J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4310-4329.
- [46] SHA Y, JIANG R, MIAO Y, et al. The pyroptosis-related gene signature predicts prognosis and indicates the immune microenvironment status of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 939978.
- [47] SALARO E, RAMBALDI A, FALZONI S, et al. Involvement of the P2X7-NLRP3 axis in leukemic cell proliferation and death [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26280.
- (收稿日期: 2024-10-28 修回日期: 2025-02-25)
(编辑: 管佩钰)