

宫颈癌组织中 CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA 和蛋白水平表达与上皮间质转化及临床预后相关性研究

赵建芳, 石芳, 张昕, 贺薇冉 (延安市中医医院 / 北京大学第三医院延安分院病理科, 陕西延安 716099)

摘要: 目的 研究宫颈癌组织中富含半胱氨酸蛋白2结合蛋白(cysteine rich protein 2 binding protein, CSRP2BP) mRNA, 雌激素相关受体 β (estrogen related receptors β , ERRB) mRNA和蛋白表达与上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)及临床预后的相关性。方法 选择2018年3月~2020年3月延安市中医医院收治的106例宫颈癌患者。采用实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测组织中CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA及EMT相关指标[E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad), N-钙黏蛋白(N-cadherin, N-cad), 锌指转录因子(Snail family transcriptional repressor, Snail)]表达。采用免疫组织化学检测组织中CSRP2BP蛋白, ESRRB蛋白表达。Pearson相关分析CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA与EMT相关指标的相关性。采用Kaplan-Meier曲线和COX回归分析CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA表达对宫颈癌患者预后的影响。结果 癌组织中CSRP2BP mRNA (3.14 ± 0.52 vs 1.22 ± 0.21)和蛋白阳性率(86.79% vs 9.43%), ESRRB mRNA (2.86 ± 0.31 vs 1.06 ± 0.20)和蛋白阳性率(92.45% vs 8.49%), N-cad mRNA (3.22 ± 0.43 vs 1.05 ± 0.26), Snail mRNA (2.67 ± 0.36 vs 0.69 ± 0.17)表达高于癌旁组织, E-cad mRNA (0.84 ± 0.17 vs 2.15 ± 0.24)表达低于癌旁组织, 差异具有统计学意义($t/\chi^2=34.249, 127.049; 50.234, 149.466; 44.461, 51.204, 45.858$, 均 $P<0.001$)。宫颈癌中CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA与N-cad mRNA, Snail mRNA呈正相关($r=0.663, 0.731; 0.726, 0.715$, 均 $P<0.001$), 与E-cad mRNA呈负相关($r=-0.594, -0.669$, 均 $P<0.001$)。FIGO分期I B2~II A, 低分化程度及淋巴结转移宫颈癌患者癌组织中CSRP2BP mRNA ($4.24 \pm 0.57, 4.27 \pm 0.58, 4.24 \pm 0.50$), ESRRB mRNA ($4.48 \pm 0.36, 4.21 \pm 0.37, 4.69 \pm 0.33$)高于FIGO分期I A~I B1 ($2.60 \pm 0.44, 2.06 \pm 0.24$), 中高分化程度($2.43 \pm 0.44, 2.01 \pm 0.25$)及无淋巴结转移($2.53 \pm 0.58, 2.07 \pm 0.26$)的患者, 差异具有统计学意义($t=16.327, 41.135; 18.507, 36.545; 14.501, 43.806$, 均 $P<0.001$)。CSRP2BP mRNA高表达三年总生存率为66.00% (33/50), 低于低表达组的89.29% (50/56); ESRRB mRNA高表达组三年总生存率为65.38% (34/52), 低于低表达组的90.74% (49/54), 差异具有统计学意义(Log-rank $\chi^2=5.401, 11.400, P=0.020, 0.001$)。多因素Cox回归分析显示, CSRP2BP mRNA高表达(HR=1.327, 95%CI: 1.0970~1.605)、ESRRB mRNA高表达(HR=1.322, 95%CI: 1.108~1.577)、FIGO分期I B2~II A期(HR=1.423, 95%CI: 1.154~1.755)、淋巴结转移(HR=1.363, 95%CI: 1.095~1.698)、低分化程度(HR=1.297, 95%CI: 1.064~1.581)是影响宫颈癌患者预后的危险因素(均 $P<0.001$)。结论 宫颈癌患者CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA表达升高, 两者与EMT相关指标及不良临床病理特征有关, 是新的预后评估的肿瘤标志物。

关键词: 宫颈癌; 富含半胱氨酸的蛋白质2; 雌激素相关受体 β ; 上皮间质转化

中图分类号: R737.33; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2024)06-096-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.06.016

Expression of CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA and Protein Levels in Cervical Cancer Tissue and Their Correlation with Epithelial Mesenchymal Transition and Clinical Prognosis

ZHAO Jianfang, SHI Fang, ZHANG Xin, HE Weiran (Department of Pathology, Yan'an Traditional Chinese Medicine Hospital/Yan'an Branch of Peking University Third Hospital, Shaanxi Yan'an 716099, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of cysteine rich protein 2 binding protein (CSRP2BP) mRNA and estrogen related receptors β (ESRRB) mRNA and protein in cervical cancer tissues and their correlation with epithelial mesenchymal transition (EMT) and clinical prognosis. **Methods** A total of 106 cervical cancer patients admitted to Yan'an Traditional Chinese Medicine Hospital from March 2018 to March 2020 were selected. Real time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA and EMT related indicators [E-cadherin(E-cad), N-cadherin (N-cad), snail family transcriptional repressor 1(Snail)]. Immunohistochemistry was used to detect the CSRP2BP protein and ESRRB

基金项目: 陕西省卫生健康科研项目(2022D0024)。

作者简介: 赵建芳(1979-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: zhaojf2017@163.com。

通讯作者: 石芳(1981-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: 541120368@qq.com。

protein expression in tissues. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA and EMT related indicators. Kaplan-Meier curve and COX regression were used to analyze the effect of CSRP2BP mRNA and ESRRB mRNA expression on the prognosis of cervical cancer patients. **Results** CSRP2BP mRNA (3.14 ± 0.52 vs 1.22 ± 0.21) expression and protein positive rate (86.79% vs 9.43%), ESRRB mRNA expression (2.86 ± 0.31 vs 1.06 ± 0.20) and protein positive rate (92.45% vs 8.49%), N-cad mRNA (3.22 ± 0.43 vs 1.05 ± 0.26) and Snail mRNA (2.67 ± 0.36 vs 0.69 ± 0.17) expression in cancer tissues were higher than those in adjacent tissues, while E-cad mRNA (0.84 ± 0.17 vs 2.15 ± 0.24) expression was lower than that in adjacent tissues, and the differences were statistically significant ($t/\chi^2=34.249, 127.049; 50.234, 149.466; 44.461, 51.204, 45.858$, all $P<0.001$). The expression of CSRP2BP mRNA and ESRRB mRNA in cervical cancer was positively correlated with N-cad mRNA and Snail mRNA ($r=0.663, 0.731; 0.726, 0.715$, all $P<0.001$), and was negatively correlated with E-cad mRNA ($r=-0.594, -0.669$, all $P<0.001$). The expression of CSRP2BP mRNA ($4.48 \pm 0.36, 4.21 \pm 0.37, 4.69 \pm 0.33$) and ESRRB mRNA ($4.48 \pm 0.36, 4.21 \pm 0.37, 4.69 \pm 0.33$) in cervical cancer tissues of patients with FIGO stage I B2 ~ II A, poor differentiation and lymph node metastasis was higher than that of patients with FIGO stage I A ~ I B1 ($2.60 \pm 0.44, 2.06 \pm 0.24$), medium and high differentiation ($2.43 \pm 0.44, 2.01 \pm 0.25$) and no lymph node metastasis ($2.53 \pm 0.58, 2.07 \pm 0.26$), and the differences were statistically significant ($t=16.327, 41.135; 18.507, 36.545; 14.501, 43.806$, all $P<0.001$). The 3-year overall survival rate of patients with high expression of CSRP2BP mRNA was 66.00% (33/50), which was lower than 89.29% (50/56) in the low expression group, while the 3-year overall survival rate of the high expression group of ESRRB mRNA was 65.38% (34/52), which was lower than 90.74% (49/54) of the low expression group, and the differences were statistically significant (Log rank $\chi^2=5.401, 11.400, P=0.020, 0.001$). Multivariate Cox regression analysis showed that, CSRP2BP mRNA high expression (HR=1.327, 95%CI:1.097 ~ 1.605), ESRRB mRNA high expression (HR=1.322, 95%CI:1.108 ~ 1.577), FIGO stage I B2 ~ II A (HR=1.423, 95%CI:1.154 ~ 1.755), lymph node metastasis (HR=1.363, 95%CI:1.095 ~ 1.698) and poor differentiation (HR=1.297, 95%CI:1.064 ~ 1.581) were risk factors affecting the prognosis of cervical cancer patients (all $P<0.001$). **Conclusion** The increased expression of CSRP2BP mRNA and ESRRB mRNA in cervical cancer are related to EMT related indicators and adverse clinical and pathological features, and are new tumor markers for prognostic evaluation.

Keywords: cervical cancer; cysteine rich protein 2 binding protein; estrogen related receptors β ; epithelial mesenchymal transition

宫颈癌是女性常见恶性肿瘤, 2020 年全球新发和死亡病例分别达 60.4 万例和 34.2 万例^[1]。早期宫颈癌主要以手术治疗为主, 但仍有 20% ~ 30% 患者术后出现复发转移^[2]。富含半胱氨酸的蛋白质 2 (cysteine rich protein 2 binding protein, CSRP2BP) 参与桥接多种蛋白质形成蛋白质复合体^[3]。研究发现, CSRP2BP 能够激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶, 促进肿瘤细胞恶性增殖, 是潜在的预后评估标志物^[4]。雌激素相关受体 β (estrogen related receptor beta, ESRRB) 调控胚胎发育、昼夜节律等过程^[5]。研究表明, 乳腺癌中 ESRRB 能够抑制肿瘤抑制因子 p21 和 E-钙黏蛋白 (E-cadherin, E-cad) 的表达, 促进肿瘤细胞增殖和迁移^[6]。上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是宫颈癌获得侵袭和转移潜能的重要分子机制, 涉及上皮性标志物 E-cad 降低, N-钙黏蛋白 (N-cadherin, N-cad)、锌指转录因子 (Snail family transcriptional repressor, Snail) 升高^[6]。目前 CSRP2BP, ESRRB 在宫颈癌中表达的作用机制及临床意义尚不清楚。本研究分析宫颈癌中 CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA 蛋白水平的表达与 EMT 相关指标的相关性, 探讨两者的预后评估价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 3 月 ~ 2020 年 3 月延安市中医医院治疗的 106 例宫颈癌患者, 年龄 31~78 (56.31 ± 6.21) 岁。纳入标准: ①经病理组织检查明确为宫颈癌; ②患者入院前未接受手术、化疗及靶向治疗等; ③均为原发性初治患者; ④临床病理资料完整。排除标准: ①妊娠期或哺乳期; ②并发其他脏器的恶性肿瘤; ③并发自身免疫性疾病、严重感染等疾病。宫颈鳞癌 72 例, 宫颈腺癌 34 例; 肿瘤大小 < 4cm 者 69 例, ≥ 4 cm 者 37 例; 肌层浸润深度 < 1/2 全层 70 例, $\geq 1/2$ 全层 36 例; 肿瘤分化程度: 高中分化程度 65 例, 低分化程度 41 例; FIGO 分期: I A ~ I B1 期 71 例, I B2 ~ II A 期 35 例; 淋巴结转移 32 例, 无淋巴结转移 74 例。该项研究已获得患者和家属的知情同意, 并通过医院伦理审核批准 (批准文号: 2023100807)。

1.2 仪器与试剂 实时荧光定量 PCR 仪 (美国 Bio-Rad 公司, 型号 CFX96); 引物序列由北京天一辉远科技公司设计并合成; SYBR Premix EX Taq 实时荧光定量试剂盒 (日本 TAKARA 公司, 货号 DRR041); CSRP2BP 一抗 (美国 Abcam 公司,

型号 ab50620)；ESRRB 一抗(美国 Abcam 公司，型号 ab19331)；显微镜(日本奥林巴斯公司，型号 DX31)。

1.3 方法

1.3.1 实时荧光定量 PCR 检测 CSRP2BP mRNA，ESRRB mRNA 及 EMT 相关指标表达：收集宫颈癌患者癌组织和癌旁组织(经病理检查明确为正常宫颈组织，距癌组织边缘 2cm 以上)。将组织冰上研磨，

Trizol 提取组织总 RNA，逆转录后合成 cDNA，用实时荧光定量 PCR 仪检测组织 CSRP2BP mRNA，ESRRB mRNA 表达，体系配置按照试剂盒说明进行。引物序列见表 1。程序：预变性 94℃ 5min，变性 94℃ 30s，退火 60℃ 25s，延伸 70℃ 34s，共 35 个循环，以 GAPDH 为内参，以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 CSRP2BP mRNA，ESRRB mRNA，E-cad mRNA，N-cad mRNA 和 Snail mRNA 相对表达量。

表 1		引物序列
基因	上游引物	下游引物
CSRP2BP mRNA	5'-AGGGAACAGCTCAGTTACCTT-3'	5'-ATGACGACTTGCTGCCATGTC-3'
ESRRB mRNA	5'-ATGGCAGCAAGTCGTCATGTT-3'	5'-GAGCACCTGAACGGAAGTACA-3'
E-cad mRNA	5'-ACTTCCGTTTCAGGTGCTCAG-3'	5'-TCCGACTTGCTCGTTTCTAAG-3'
N-cad mRNA	5'-ATCAAGTCGCGAGTACATGCTC-3'	5'-CGCCTCCGTTTGCTGATCTC-3'
Snail mRNA	5'-TGGAGGCCGTCAGAAATACAA-3'	5'-CAATGGCTTTTAGCAGGTGGA-3'
GAPDH mRNA	5'-TCGCTGCCCTATGACGACA-3'	5'-CTTCTTGTACCTGCCTACCAG-3'

1.3.2 免疫组织化学检测 CSRP2BP，ESRRB 蛋白表达：宫颈癌组织和癌旁组织切片由延安市中医医院病理科提供。切片 70℃ 烘烤 2h，脱蜡、水化后进行高压锅中抗原修复，CSRP2BP，ESRRB 一抗(稀释比 1：100) 4℃ 过夜，羊抗兔二抗 37℃ 1h，苏木精复染，用中性树脂密封。染色判断标准：CSRP2BP，ESRRB 蛋白表达于细胞浆和细胞膜，呈现棕黄色颗粒。将以下情况判定为阳性：细胞浆和细胞核呈黄褐色或棕褐色染色，阳性肿瘤细胞百分比 > 10%，对于染色呈淡黄色且阳性肿瘤细胞百分比 ≤ 10% 或无阳性染色的肿瘤细胞判定为阴性。

1.3.3 随访：患者出院后均进行随访，采用电话、门诊复诊方式进行，3 ~ 6 个月进行 1 次，内容为体格检查、CT 检查及血清肿瘤标志物检查等，了解患者生存情况及宫颈癌肿瘤进展情况等。随访终止日期为 2023 年 4 月 1 日。随访终点为死亡或到达随访终止日期。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 26.0 进行统计分析。计数资料用率(%)表示，采用卡方检验比较。呈

正态分布的计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用 *t* 检验。采用 Kaplan-Meier(Log-Rank) 曲线分析 CSRP2BP，ESRRB 的表达对宫颈癌患者的预后影响。采用 COX 回归模型分析宫颈癌预后的影响因素。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈癌组织中 CSRP2BP mRNA，ESRRB mRNA 及 EMT 相关指标表达 癌组织中 CSRP2BP mRNA (3.14 ± 0.52)，ESRRB mRNA (2.86 ± 0.31)，N-cad mRNA (3.22 ± 0.43)，Snail mRNA (2.67 ± 0.36) 均高于癌旁组织 (1.22 ± 0.21，1.06 ± 0.20，1.05 ± 0.26，0.69 ± 0.17)，而 E-cad mRNA (0.84 ± 0.17) 低于癌旁组织 (2.15 ± 0.24)，差异具有统计学意义(*t*=35.249，50.234，44.461，51.204，45.858，均 *P*<0.001)。

2.2 宫颈癌组织中 CSRP2BP，ESRRB 蛋白表达 见图 1。癌组织中 CSRP2BP，ESRRB 阳性率为 86.79% (92/106)，92.45% (98/106)，高于癌旁组织的 9.43% (10/106)，8.49% (9/106)，差异具有统计学意义(χ^2 =127.049，149.466，均 *P*<0.001)。

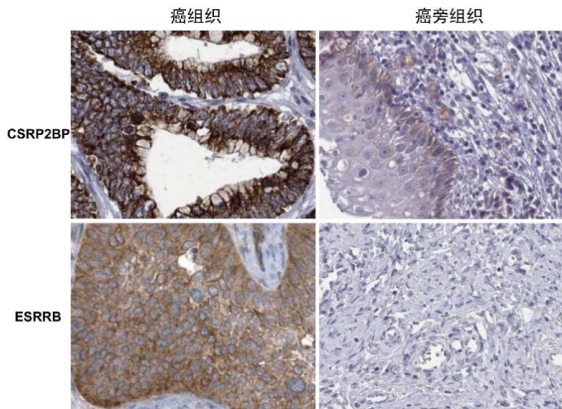


图 1 宫颈癌组织和癌旁组织中 CSRP2BP，ESRRB 蛋白表达(免疫组化，200×)

2.3 宫颈癌组织中 CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA 与 EMT 相关指标的相关性 宫颈癌组织中 CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA 与 N-cad mRNA, Snail mRNA 呈正相关 ($r=0.663, 0.731; 0.726, 0.715$, 均 $P < 0.001$), 与 E-cad mRNA 呈负相关 ($r=-0.594, -0.669$, 均 $P < 0.001$)。

表 2 宫颈癌组织 CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA 表达与临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)								
类 别	n	CSRP2BP mRNA	t	P	ESRRB mRNA	t	P	
年龄 (岁)	≤ 60	66	3.09 ± 0.50	1.249	0.214	2.82 ± 0.30	1.717	0.089
	> 60	40	3.22 ± 0.55			2.93 ± 0.35		
病理类型	鳞癌	72	3.18 ± 0.48	1.224	0.224	2.87 ± 0.32	0.464	0.644
	腺癌	34	3.05 ± 0.57			2.84 ± 0.29		
肿瘤大小 (cm)	< 4	69	3.11 ± 0.46	0.882	0.380	2.85 ± 0.27	0.491	0.625
	≥ 4	37	3.20 ± 0.57			2.88 ± 0.35		
肌层浸润深度	< 1/2 全层	70	3.09 ± 0.51	1.387	0.168	2.83 ± 0.28	1.261	0.210
	≥ 1/2 全层	36	3.24 ± 0.56			2.91 ± 0.36		
肿瘤分化程度	高中分化	65	2.43 ± 0.44	18.507	< 0.001	2.01 ± 0.25	36.545	< 0.001
	低分化	41	4.27 ± 0.58			4.21 ± 0.37		
FIGO 分期	I A ~ I B1	71	2.60 ± 0.44	16.327	< 0.001	2.06 ± 0.24	41.135	< 0.001
	I B2 ~ II A	35	4.24 ± 0.57			4.48 ± 0.36		
淋巴结转移	无	74	2.53 ± 0.58	14.501	< 0.001	2.07 ± 0.26	43.806	< 0.001
	有	32	4.24 ± 0.50			4.69 ± 0.33		

2.5 不同 CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA 表达宫颈癌患者的预后差异 见图 2。106 例宫颈癌患者随访三年, 死亡 23 例, 三年总生存率为 78.30% (83/106)。以癌组织中 CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA 表达的平均值为界, 分为 CSRP2BP mRNA 高表达组 (>3.14, $n=50$) 和低表达组 (≤ 3.14 , $n=56$); ESRRB mRNA 高表达组 (>2.86, $n=52$) 和

2.4 宫颈癌组织中 CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA 表达与临床病理特征的关系 见表 2。FIGO 分期 I B2 ~ II A, 低分化程度及有淋巴结转移宫颈癌患者癌组织中 CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA 高于 FIGO 分期 I A ~ I B1, 高中分化程度及无淋巴结转移的宫颈癌患者, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

低表达组 (≤ 2.86 , $n=54$)。CSRP2BP mRNA 高表达三年总生存率为 66.00% (33/50), 低于低表达组的 89.28% (50/56); ESRRB mRNA 高表达组三年总生存率为 65.38% (34/52), 低于低表达组的 90.74% (49/54), 差异具有统计学意义 (Log-rank $\chi^2=5.401, 11.400, P=0.020, 0.001$)。

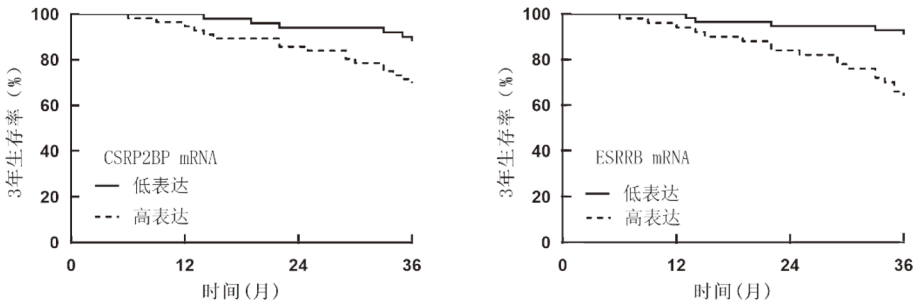


图 2 不同 CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA 表达宫颈癌患者 K-M 生存曲线

2.6 宫颈癌患者预后影响因素 见表 3, 4。以患者随访期间是否发生死亡为因变量 (1=是, 0=否), 以宫颈癌患者临床病理特征及 CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA 表达为自变量进行多因素 COX 回归分析, 结果显示 CSRP2BP mRNA 高表达、ESRRB mRNA 高表达、FIGO 分期 I B2 ~ II A 期、淋巴结转移、低分化程度

是影响宫颈癌患者预后的危险因素 (均 $P < 0.05$)。

3 讨论

近年来随着宫颈癌早期筛查的普及, 宫颈癌的早期确诊率有逐渐升高的趋势^[7]。手术是早期宫颈癌的主要治疗方案, 术后医生可根据 FIGO 分期、肿瘤分化程度等对于高危复发人群术后辅以铂类为

基础的同步放化疗，仍有部分患者术后发生肿瘤复发和转移^[8]。因此，有必要深入研究宫颈癌疾病机制，寻找能评估患者预后的标志物。EMT 是宫颈癌发生发展重要机制，表现为肿瘤细胞丧失上皮基

底极性，获得间充质特性的过程^[9]。本研究也证实，宫颈癌组织中 E-cad 表达下调，而 N-cad 和 Snail 表达上调，提示 EMT 过程可能参与促进宫颈癌的肿瘤进展。

表 3 单因素 COX 回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
年龄 (岁)	> 60 vs \leq 60	0.155	0.147	1.112	0.643	1.168	0.875 ~ 1.558
肌层浸润深度	\geq 1/2 全层 vs < 1/2 全层	0.189	0.177	1.140	0.542	1.208	0.854 ~ 1.709
病理类型	鳞癌 vs 腺癌	0.269	0.193	1.943	0.309	1.309	0.896 ~ 1.910
肿瘤大小 (cm)	\geq 4 vs < 4	0.252	0.203	1.541	0.419	1.287	0.864 ~ 1.915
FIGO 分期	I B2 ~ II A vs I A ~ I B1	0.370	0.151	6.004	< 0.001	1.448	1.077 ~ 1.946
淋巴结转移	有 vs 无	0.465	0.193	5.805	< 0.001	1.592	1.091 ~ 2.324
肿瘤分化程度	低分化 vs 高中分化	0.442	0.175	6.379	< 0.001	1.556	1.104 ~ 2.192
CSRP2BP mRNA	高表达 vs 低表达	0.418	0.203	4.240	< 0.001	1.519	1.020 ~ 2.261
ESRRB mRNA	高表达 vs 低表达	0.357	0.141	6.411	< 0.001	1.429	1.084 ~ 1.884

表 4 多因素 COX 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
FIGO 分期 I B2 ~ II A	0.353	0.107	10.884	< 0.001	1.423	1.154 ~ 1.755
有淋巴结转移	0.310	0.112	7.661	< 0.001	1.363	1.095 ~ 1.698
低分化程度	0.260	0.101	6.627	< 0.001	1.297	1.064 ~ 1.581
CSRP2BP mRNA 高表达	0.283	0.097	8.512	< 0.001	1.327	1.097 ~ 1.605
ESRRB mRNA 高表达	0.279	0.090	9.610	< 0.001	1.322	1.108 ~ 1.577

CSRP2BP 位于人类染色体 20p11.23，具有两个 LIM 结构域，参与构成组蛋白修饰复合物，调控核肌动蛋白 mRNA 的稳定和蛋白之间的相互作用^[9]。研究表明，CSRP2BP 能够激活 RAS 信号通路，促进头颈部鳞癌肿瘤的恶性增殖^[10]。本研究中，宫颈癌中 CSRP2BP mRNA 和蛋白表达均上调，这与既往学者在宫颈癌组织中利用免疫印迹检测的结果一致^[11]，但该研究纳入样本量较小，仅纳入 19 例宫颈癌患者。本研究在较大样本量基础上进一步证实宫颈癌中 CSRP2BP 表达上调，提示 CSRP2BP 参与宫颈癌的疾病过程。宫颈癌中 CSRP2BP 的表达与转录水平过度激活有关。研究表明，宫颈癌中插头框蛋白 C1 表达升高，其作为转录因子能够结合到 CSRP2BP 基因的启动子区，促进 CSRP2BP 的 mRNA 转录和蛋白表达，导致肿瘤的过度增殖和转移^[12,13]。本研究中，CSRP2BP 表达与 FIGO 分期、分化程度及淋巴结转移有关，提示 CSRP2BP 表达促进宫颈癌的恶性进展。分析其机制，CSRP2BP 作为一种组蛋白乙酰转移酶，介导组蛋白 4 赖氨酸位点 5 和 12 位点的乙酰化修饰，促进转录因子 Smad 同源物 4 结合到 N-cad 基因启动子区，上调 N-cad 转录，促进癌细胞发生 EMT，增强肿瘤细胞的侵袭和转移^[11]。有研究表明，

CSRP2BP 可诱导高危型人乳头瘤病毒 E6/E7 蛋白的表达，后者能抑制 pRb 蛋白使细胞周期从 G1 期向 S 期进展，抑制肿瘤细胞凋亡，导致肿瘤过度增殖^[14]。本研究也发现，宫颈癌组织中 CSRP2BP mRNA 表达与 EMT 相关指标有关，与既往学者在宫颈癌细胞中报道的结果一致^[11]，表明 CSRP2BP 通过激活 EMT 过程，上调 N-cad 及 Snail 等的表达，促进宫颈癌的肿瘤进展。有学者通过敲除宫颈癌细胞中 CSRP2BP 的基因表达后，逆转癌细胞的 EMT 过程，抑制肿瘤细胞的侵袭和转移^[11]。本研究中，CSRP2BP mRNA 的表达升高与总生存率的降低有关，提示 CSRP2BP 是新的评估宫颈癌预后的肿瘤标志物。分析其原因，组蛋白乙酰转移酶 CSRP2BP 作为 CRP2 的共同激活因子，能够上调平滑肌基因的表达，促进宫颈癌微小转移灶形成，增加术后肿瘤复发和转移的风险，导致患者不良预后^[15]。此外，有学者发现宫颈癌细胞过表达 CSRP2BP 后，肿瘤对顺铂的敏感性明显降低，提示 CSRP2BP 参与宫颈癌的化疗耐药的形成，导致患者不良预后^[13]。

ESRRB 基因定位于染色体 14q24.3，广泛参与机体的生长、发育及代谢等多种生物功能。研究表明，ESRRB 在乳腺癌、前列腺癌等多种肿瘤中表

达上调,增强肿瘤干细胞特性及自我更新能力,参与肿瘤的发生发展过程^[16]。本研究中,宫颈癌中ESRRB表达上调,与既往研究报道结果一致^[17],但该研究纳入的病例以高FIGO分期、高级别宫颈癌患者为主,结果可能存在一定的偏倚。本研究进一步表明,宫颈癌中ESRRB表达显著上调,其可能参与宫颈癌的肿瘤发生过程。ESRRB的表达受长链非编码RNA的调控。研究表明,胃癌中长链非编码RNA ACTA2-AS1的表达上调可直接与微小RNA-6720-5p结合,促进靶基因ESRRB的表达,促进胃癌细胞的增殖,抑制肿瘤细胞凋亡^[18]。本研究发现,宫颈癌中ESRRB表达与EMT相关指标及患者不良临床病理特征有关,提示ESRRB可能是通过促进宫颈癌EMT过程,促进肿瘤的恶性进展。有学者发现,宫颈癌中ESRRB一方面能够激活转化生长因子 β 通路,促进诱导SMAD2/3的磷酸化激活,导致肿瘤发生EMT,使肿瘤获得较强的侵袭和转移能力,另一方面ESRRB能抑制SMAD7的核转位,下调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A,上调细胞周期蛋白A2,促进宫颈癌肿瘤细胞的恶性增殖^[17]。此外,有学者在肺癌中予以双酚a上调ESRRB的表达后,ESRRB能与Snail复合体相互作用,促进肿瘤细胞间质性标志如N-cad等的表达,诱导癌细胞的侵袭和转移^[19]。本研究中,ESRRB mRNA高表达的宫颈癌患者生存预后较差,提示ESRRB是新的评估宫颈癌预后的肿瘤标志物。分析其原因,ESRRB能够与干性转录因子相互作用,激活WNT通路和Notch通路,增强干性基因如性别决定区Y框4的表达,促进肿瘤细胞EMT的发生,增强肿瘤细胞对放化疗治疗的耐药性,导致患者不良预后^[20]。有学者利用ESRRB抑制剂治疗急性淋巴细胞白血病患者,发现其能促进地塞米松结合雌激素相关受体元件,协同诱导白血病细胞死亡,改善皮质激素的耐药性^[21]。因此,CSRP2BP可能通过诱导宫颈癌EMT的发生,促进肿瘤恶性进展,是新的评估宫颈癌患者预后的肿瘤标志物。

综上所述,宫颈癌中CSRP2BP mRNA, ESRRB mRNA和蛋白表达均明显升高,两者表达与上皮间质转化指标及FIGO分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关,CSRP2BP, ESRRB可能是通过促进宫颈癌肿瘤细胞EMT的发生,促进肿瘤的恶性进展。因此,CSRP2BP, ESRRB在评估宫颈癌预后中具有重要价值,为宫颈癌的预后评估提供新思路。但本研究样本量有限,随访时间相对较短,有待今后进行大样本量长随访周期的临床研究进一步探索。

参考文献:

[1] PERKINS R B, WENTZENSEN N, GUIDO R S, et al.

- Cervical cancer screening: a review[J]. the Journal of the American Medical Association, 2023, 330(6): 547-558.
- [2] 谌媛媛, 李静. 宫颈脱落细胞中PAX1和SOX1基因甲基化对宫颈癌实验诊断的临床研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(6): 46-51.
- SHEN Yuanyuan, LI Jing. Clinical study of PAX1 and SOX1 gene methylation in cervical exfoliated cells for experimental diagnosis of cervical cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(6): 46-51.
- [3] RIZZO H E, ESCANAME E N, ALANA N B, et al. Maternal diabetes and obesity influence the fetal epigenome in a largely Hispanic population[J]. Clinical Epigenetics, 2020, 12(1): 34.
- [4] HAYASHI K, LABIOS R J, MORITA T, et al. Significance of the p38MAPK-CRP2 axis in myofibroblastic phenotypic transition[J]. Cell Structure and Function, 2023, 48(2): 199-210.
- [5] YAO Benqiang, ZHANG Shuchi, WEI Yijuan, et al. Structural insights into the specificity of ligand binding and coactivator assembly by estrogen-related receptor β [J]. Journal of Molecular Biology, 2020, 432(19): 5460-5472.
- [6] NAIK S K, LAM E W, PARIJA M, et al. NEDDylation negatively regulates ERR β expression to promote breast cancer tumorigenesis and progression [J]. Cell Death & Disease, 2020, 11(8): 703.
- [7] 张明, 黄旋妹, 刘和录. HPV E6/E7 mRNA在宫颈癌早期筛查与诊断的应用研究[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(4): 495-498.
- ZHANG Ming, HUANG Xuanmei, LIU Helu. Study on the application of HPV E6/E7 mRNA for early screening and diagnosis of cervical cancer[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2022, 26(4): 495-498.
- [8] GENNIGENS C, DE CUYPERE M, HERMESSE J, et al. Optimal treatment in locally advanced cervical cancer[J]. Expert Review of Anticancer Therapy, 2021, 21(6): 657-671.
- [9] ZHONG Guanglei, ZHAO Qian, CHEN Zhiliao, et al. TGF- β signaling promotes cervical cancer metastasis via CDR1as[J]. Molecular Cancer, 2023, 22(1): 66.
- [10] YANG Chuanxi, ZHANG Jing, WU Tingting, et al. Multi-omics analysis to examine gene expression and metabolites from multisite adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. Frontiers in Genetics, 2021, 12: 627347.
- [11] YANG Xiaohui, SUN Fei, GAO Yueying, et al. Histone acetyltransferase CSRP2BP promotes the epithelial-mesenchymal transition and metastasis of cervical cancer cells by activating N-cadherin[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2023, 42(1): 268.
- [12] 刘妍, 黄丹丹. miR-124-3p靶向下调FOXC1缓解宫颈癌细胞顺铂耐药性的机制研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(2): 180-186.
- LIU Yan, HUANG Dandan. MiR-124-3p reversed cisplatin resistance of cervical cancer cells through targeting downregulating FOXC1[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2022, 39(2): 180-186.

- [11] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组, 胡文立, 黄勇华, 等. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7): 716-726.
Cerebral Small Vessel Disease Professional Committee, Consensus Writing Group, Chinese Research Hospital Association, HU Wenli, HUANG Yonghua, et al. Chinese consensus on diagnosis and therapy of cerebral small vessel disease 2021[J]. Chinese Journal of Stroke, 2021, 16(7): 716-726.
- [12] 冯雅晴, 任伯, 马原源, 等. 血清同型半胱氨酸及颈动脉斑块 Crouse 积分与老年脑小血管病患者脑白质病变的相关性 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(6): 580-583.
FENG Yaqing, REN Bai, MA Yuanyuan, et al. Correlation of serum homocysteine and carotid plaque Crouse score with cerebral white matter lesions in elderly patients with CSVD[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart, Brain and Vessel Diseases, 2023, 25(6): 580-583.
- [13] RASTOGI A, WEISSERT R, BHASKAR S M. Emerging role of white matter lesions in cerebrovascular disease[J]. European Journal of Neuroscience, 2021, 54(4): 5531-5559.
- [14] 李璐, 张颖, 张春丽, 等. 脑小血管病患者外周血 Hcy, VILIP-1 和 UA 水平与病情严重程度及认知障碍的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2): 173-178.
LI Lu, ZHANG Ying, ZHANG Chunli, et al. Analysis of the correlation between peripheral blood Hcy, VILIP-1, UA and the severity of patients with cerebral small vessel disease and cognitive impairment[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(2): 173-178.
- [15] ZANON ZOTIN M C, SVEIKATA L, VISWANATHAN A, et al. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management [J]. Current Opinion in Neurology, 2021, 34(2): 246-257.
- [16] 丁联斌, 沈滔, 毛蕾, 等. 脑小血管病患者脑白质病变与血压昼夜节律的相关性研究 [J]. 吉林医学, 2021, 42(2): 317-319.
DING Lianbin, SHEN Tao, MAO Lei, et al. Relationship between circadian rhythm of blood pressure and cerebral white matter lesions in patients with cerebral small vessel disease[J]. Jilin Medical Journal, 2021, 42(2): 317-319.
- [17] ERENLER A K, BAYDIN A. Interleukin-33 (IL-33) as a diagnostic and prognostic factor in traumatic brain injury[J]. Emergency Medicine International, 2020, 2020: 1832345.
- [18] KORLEY F K, JAIN S, SUN Xiaoying, et al. Prognostic value of day-of-injury plasma GFAP and UCH-L1 concentrations for predicting functional recovery after traumatic brain injury in patients from the US TRACK-TBI cohort: an observational cohort study[J]. Lancet Neurology, 2022, 21(9): 803-813.
- [19] ANG C E, TREVINO A E, CHANG H Y. Diverse lncRNA mechanisms in brain development and disease[J]. Current Opinion in Genetics & Development, 2020, 65: 42-46.
- [20] MISHRA P, KUMAR S. Association of lncRNA with regulatory molecular factors in brain and their role in the pathophysiology of schizophrenia[J]. Metabolic Brain Disease, 2021, 36(5): 849-858.
- [21] 来旭, 范亚楠, 余召师. 下调 lncRNA FAL1 对甲状腺癌 TPC-1 细胞功能的影响及其机制 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(4): 677-682.
LAI Xu, FAN Ya'nan, YU Zhaoshi. Effects of down-regulating lncRNA FAL1 on the function of thyroid cancer TPC-1 cells and its mechanism [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2020, 27(4): 677-682.

收稿日期: 2023-11-21
修回日期: 2024-04-10

(上接第 101 页)

- [13] LU Yibo, FANG Qing, QI Ming, et al. Copy number variation-associated lncRNAs may contribute to the etiologies of congenital heart disease[J]. Communications Biology, 2023, 6(1): 189.
- [14] NICOLÒ S, ANTONELLI A, TANTURLI M, et al. Bacterial species from vaginal microbiota differently affect the production of the E6 and E7 oncoproteins and of p53 and p-Rb oncosuppressors in HPV16-Infected cells[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(8): 7173.
- [15] HAYASHI K, HOROIWA S, MORI K, et al. Role of CRP2-MRTF interaction in functions of myofibroblasts[J]. Cell Structure and Function, 2023, 48(1): 83-98.
- [16] FERNANDEZ A I, GENG Xue, CHALDEKAS K, et al. The orphan nuclear receptor estrogen-related receptor beta (ERR β) in triple-negative breast cancer[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2020, 179(3): 585-604.
- [17] LI Qinshu, ZHENG Pengsheng. ESRRB inhibits the TGF β signaling pathway to drive cell proliferation in cervical cancer [J]. Cancer Research, 2023, 83(18): 3095-3114.
- [18] HU Zuchao, CHEN Zhen, JIANG Wei, et al. Long noncoding RNA ACTA2-AS1 inhibits cell growth and facilitates apoptosis in gastric cancer by binding with miR-6720-5p to regulate ESRRB[J]. Biochemical Genetics, 2023, 61(6): 2672-2690.
- [19] RYSZAWY D, PUDELEK M, KOCHANOWSKI P, et al. High bisphenol A concentrations augment the invasiveness of tumor cells through Snail-1/Cx43/ERR γ -dependent epithelial-mesenchymal transition [J]. Toxicology in Vitro, 2020, 62: 104676.
- [20] GALLAGHER K M, RODERICK J E, TAN Shihao, et al. ESRRB regulates glucocorticoid gene expression in mice and patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood Advances, 2020, 4(13): 3154-3168.

收稿日期: 2024-04-01
修回日期: 2024-05-23