

HPV 阳性宫颈癌组织中 AIB1 mRNA 和 ANCO1 mRNA 表达及临床意义

胥康妮, 余 艳, 张 琰, 王 珂, 程琪惠 (绵阳市第三人民医院妇产科, 四川绵阳 621000)

摘要: **目的** 研究人乳头状瘤病毒 (HPV) 阳性宫颈癌组织中乳腺癌扩增基因 1 (AIB1)、锚蛋白重复结构域 11 (ANKRD11/ANCO1) 表达与临床病理特征的关系及对术后复发的预测价值。**方法** 选取 2018 年 1 月~2020 年 1 月就诊于绵阳市第三人民医院的 94 例 HPV 阳性宫颈癌患者癌组织和癌旁组织, 以同期 50 例 HPV 阴性宫颈癌组织为对照。采用实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 检测 HPV 阳性宫颈癌组织和癌旁组织、HPV 阴性宫颈癌组织中 AIB1 mRNA, ANCO1 mRNA 表达。采用 Pearson 分析 HPV 阳性宫颈癌组织中 AIB1 mRNA 与 ANCO1 mRNA 表达的相关性。采用 Logistic 回归分析筛选术后复发的影响因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线研究 AIB1 mRNA, ANCO1 mRNA 对患者术后复发的预测价值。**结果** HPV 阳性宫颈癌组织中 AIB1 mRNA (3.04 ± 0.37) 高于癌旁组织 (0.87 ± 0.21) 及 HPV 阴性宫颈癌组织 (1.02 ± 0.33), ANCO1 mRNA (1.13 ± 0.26) 低于癌旁组织 (1.91 ± 0.35) 及 HPV 阴性宫颈癌组织 (1.82 ± 0.36), 差异具有统计学意义 ($t=68.499, 53.137; 23.649, 17.434$, 均 $P < 0.05$)。HPV 阳性宫颈癌组织中 AIB1 mRNA 与 ANCO1 mRNA 表达呈负相关 ($r = -0.714, P < 0.001$)。相比于 FIGO 分期 I A ~ I B 期、无淋巴结转移患者, 肿瘤 FIGO 分期 II A 期、淋巴结转移 HPV 阳性宫颈癌患者癌组织中 AIB1 mRNA (3.88 ± 0.32 vs $2.04 \pm 0.41, 4.46 \pm 0.33$ vs 2.16 ± 0.46) 较高, ANCO1 mRNA (0.67 ± 0.29 vs $1.68 \pm 0.20, 0.49 \pm 0.24$ vs 1.53 ± 0.32) 较低, 差异具有统计学意义 ($t=24.425, 26.097; 19.288, 16.777$, 均 $P < 0.001$)。FIGO 分期 II A 期、淋巴结转移、AIB1 mRNA 高水平 [OR (95% CI): 1.644 (1.223 ~ 2.210); 1.779 (1.295 ~ 2.444), 1.247 (1.050 ~ 1.728)] 是影响 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的危险因素, ANCO1 mRNA 高水平 [OR (95% CI): 0.634 (0.451 ~ 0.891)] 是保护因素。AIB1 mRNA, ANCO1 mRNA 联合检测对 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发预测 AUC 下面积 (95%CI) 为 0.914 (0.863 ~ 0.952), 高于单指标检测 [0.821 (0.782 ~ 0.869), 0.794 (0.763 ~ 0.847)], 差异具有统计学意义 ($Z=4.123, 4.432$, 均 $P < 0.001$)。**结论** HPV 阳性宫颈癌中 AIB1 mRNA 升高, ANCO1 mRNA 降低, 均参与 HPV 阳性宫颈癌的发生发展, 两者联合对评估术后复发具有较高的预测价值。

关键词: 宫颈癌; 人乳头状瘤病毒; 乳腺癌扩增基因 1; 锚蛋白重复结构域 11

中图分类号: R737.33; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 06-113-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.06.019

Expression and Clinical Significance of AIB1 mRNA and ANCO1 mRNA in HPV Positive Cervical Cancer Tissue

XU Kangni, YU Yan, ZHANG Diao, WANG Ke, CHENG Qihui (Deptment of Obstetrics and Gynaecology, the Third People's Hospital of Mianyang, Sichuan Mianyang 621000, China)

Abstract: Objective To study the expression of amplified in breast cancer 1 (AIB1) and ankyrin repeat domain containing 11 (ANKRD11/ANCO1) in human papillomavirus (HPV) positive cervical cancer and their relationship with clinicopathological characteristics and their predictive value for postoperative recurrence. **Methods** Cancer tissues and paracancer tissues of 94 HPV positive cervical cancer patients who visited the Third People's Hospital of Mianyang from January 2018 to January 2020 were selected, while 50 HPV negative cervical cancer tissues during this period were taken as controls. Real-time qPCR (RT-qPCR) was conducted to detect AIB1 mRNA and ANCO1 mRNA expression in cancer tissue and paracancer tissues of HPV positive cervical cancer and cancer tissue of HPV negative cervical. Pearson analysis of the correlation between AIB1 mRNA and ANCO1 mRNA expression in HPV positive cervical cancer tissues. Logistic regression analysis was used to identify the risk factors for postoperative recurrence of HPV-positive cervical cancer patients. The predictive value of AIB1 mRNA, ANCO1 mRNA, and their combination in predicting postoperative recurrence in HPV positive cervical cancer patients was analyzed by receiver operating characteristic curve. **Results** Compared to the adjacent tissues of HPV positive cervical cancer and cancer tissues of HPV negative cervical cancer, AIB1

基金项目: 四川省医学科研课题 (编号: S20077)。

作者简介: 胥康妮 (1984-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤方向的研究, E-mail: xukangni198405@163.com。

通讯作者: 余艳 (1983-), 女, 汉族, 主要从事妇科肿瘤方面的研究, E-mail: 2262784516@qq.com。

mRNA (3.04 ± 0.37 vs 0.87 ± 0.21 , 1.02 ± 0.33) in HPV positive cervical cancer tissues was higher, while ANCO1 mRNA (1.13 ± 0.26 vs 1.91 ± 0.35 , 1.82 ± 0.36) was lower, with significant differences ($t=68.499$, 53.137 ; 23.649 , 17.434 , all $P<0.05$). The expression of AIB1 mRNA and ANCO1 mRNA in HPV positive cervical cancer tissues showed a negative correlation ($r=-0.714$, $P<0.001$). Compared to patients with FIGO stage II A ~ II B and without lymph node metastasis, AIB1 mRNA (3.88 ± 0.32 vs 2.04 ± 0.41 , 4.46 ± 0.33 vs 2.16 ± 0.46) in HPV positive cervical cancer tissues with FIGO stage IIA and lymph node metastasis was higher, while ANCO1 mRNA (0.67 ± 0.29 vs 1.68 ± 0.20 , 0.49 ± 0.24 vs 1.53 ± 0.32) was lower, with significant differences ($t=24.425$, 26.097 ; 19.288 , 16.777 , all $P<0.001$). FIGO stage IIA, lymph node metastasis, and high AIB1 mRNA [OR(95%CI)=1.644 (1.223 ~ 2.210), 1.779 (1.295 ~ 2.444), 1.247 (1.050 ~ 1.728)] were risk factors for postoperative recurrence in HPV positive cervical cancer patients, while high ANCO1 mRNA [(OR (95%CI): 0.634(0.451 ~ 0.891)] was a protective factor. The AUC (95%CI) of AIB1 mRNA and ANCO1 mRNA combined for predicting postoperative recurrence in HPV positive cervical cancer patients was 0.914 (0.863 ~ 0.952), which was higher than the single indicator detection of 0.821 (0.782 ~ 0.869) and 0.794 (0.763 ~ 0.847), and the differences were significant ($Z=4.123$, 4.432 , all $P<0.001$). **Conclusion** The expression of AIB1 mRNA is increased and the expression of ANCO1 mRNA is reduced in HPV positive cervical cancer tissue, which are related to the occurrence and progression of cancer. The combination of the two has a high predictive value for evaluating postoperative recurrence.

Keywords: cervical cancer; human papillomavirus; amplified in breast cancer 1; ankyrin repeat domain containing 11

高危型人乳头状瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 阳性宫颈癌是高危型 HPV 持续感染引起的宫颈癌变^[1-2]。目前 HPV 阳性宫颈癌主要以手术及术后辅助放化疗为主, 但 10% ~ 20% 的患者治疗后复发或转移^[2]。乳腺癌扩增基因 1 (amplified in breast cancer 1, AIB1) 是一种核受体共激活因子, 与核激素受体相互作用发挥转录激活功能^[3]。研究表明, 胃癌中 AIB1 通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶 / AKT 信号通路, 促进癌细胞增殖、侵袭和转移^[4]。锚蛋白重复结构域 11 (ankyrin repeat domain containing 11, ANKRD11/ANCO1) 含有 Ankyrin 重复结构域, 参与配体依赖的转录激活过程, 与生长发育、分化等过程关系密切^[5]。研究发现, 乳腺癌中 ANCO1 能与 Yes 相关蛋白形成复合物, 抑制 Yes 相关蛋白的激活, 抑制癌细胞增殖和转移^[6]。目前 HPV 阳性宫颈癌患者中 AIB1, ANCO1 的表达及意义尚不明确。本研究通过实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 检测 HPV 阳性宫颈癌中 AIB1, ANCO1 的表达, 探讨两者在评估患者术后复发中的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 1 月 ~ 2020 年 1 月就诊于绵阳市第三人民医院的 94 例 HPV 阳性宫颈癌患者, 年龄 28 ~ 79 (53.64 ± 7.31) 岁。纳入标准: ①均接受根治性子宫切除 + 盆腔淋巴结清扫术, 经术后组织病理检查确诊为宫颈癌; ② HPV 检测结果阳性, 分型为 HPV16 型或 HPV18 型; ③肝肺心肾等脏器功能良好, 能耐受手术; ④患者已签署本研究的知情同意书, 并按计划完成治疗及随访。排除标准: ①并发其它肿瘤及脑血管疾病; ②并发严重脑血管疾病、精神疾病和严重感染性疾病; ③既往有放疗、化疗或免疫治疗史; ④术后病理显示手术切缘阳性。病理类型: 宫颈鳞癌 67 例, 宫颈腺

癌 27 例; FIGO 分期: I A ~ I B 期 43 例, II A 期 51 例; 高中分化 55 例, 低分化 39 例; 肌层浸润深度: $< 1/2$ 肌层 41 例, $\geq 1/2$ 肌层 53 例; 淋巴结转移 36 例。选取同期 50 例 HPV 阴性宫颈癌患者, 年龄 26 ~ 78 (52.98 ± 8.18) 岁。经 HPV 检测阴性, 且均无严重心肺脑肾等脏器功能障碍, 既往无放化疗治疗史。HPV 阳性宫颈癌患者和 HPV 阴性宫颈癌患者年龄间差异无统计学意义 ($t=0.495$, $P<0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准 (伦理批号: 审 2022-038-010 号)。

1.2 仪器与试剂 实时荧光定量聚合酶链式反应仪器 (美国 ABI 公司, 型号 ABI7500), 引物由北京天一辉远公司设计合成, SYBR Green Master Mix 试剂盒 (美国索莱宝公司, 货号 SR1110)。

1.3 方法

1.3.1 检测方法: 留取 HPV 阳性宫颈癌组织、癌旁组织 (距离癌组织边缘 2cm 以上) 及 HPV 阴性宫颈癌组织。加入 RIPA 裂解液后, 冰上研钵研磨, Trizol 法提取组织总 RNA, 反转录为 cDNA 后进行 RT-qPCR 反应。程序: 94°C 5 min, 94°C 30s, 60°C 34s, 72°C 40s, 35 个循环。体系: cDNA $1\mu\text{l}$, 上下游引物各 $1\mu\text{l}$, SYBR Green Master Mix $10\mu\text{l}$, 双蒸水 $7\mu\text{l}$, 共 $20\mu\text{l}$ 。引物序列: AIB1: F: 5'-TC-CCCACCGTTTTTGACAAC-3', R: 5'-GCACGAACATTCTCGAAGGAG-3'; ANCO1: F: 5'-CTTCGAGAATGTTCTGTCGCA-3', R: 5'-CCGCTCAATGGTGTCTCTG-3'; GAPDH: F: 5'-AATGGACAACTGGTCGTGGAC-3', R: 5'-CCCTCCAGGGGATCTGTTTG-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法表示组织中 AIB1 mRNA, ANCO1 mRNA 的表达。

1.3.2 随访方法: 患者出院后进行随访, 用门诊和电话的方式进行, 3 ~ 6 个月 1 次, 随访三年, 随

访截止时间为2023年2月。随访内容包括患者临床症状体征、体格检查、腹盆腔CT及超声等影像学检查等。肿瘤术后复发定义为患者随访期内出现肿瘤原发灶区域的局部复发或局部原发灶以外区域的远处转移灶。随访终点为患者出现肿瘤复发或随访结束。

1.4 统计学分析 采用SPSS 26.0软件分析数据。计量资料经K-S检验符合正态分布时,采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组均数比较采用*t*检验比较,三组均数比较采用*F*检验,组间两两比较采用LSD-*t*检验。计数资料用率(%)表示,用卡方检验进行组间比较。Logistic回归分析患者术后复发的独立影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析AIB1 mRNA, ANCO1 mRNA对术后复发的预测价值。*P* < 0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV阳性宫颈癌组织、癌旁组织、HPV阴性宫颈癌组织AIB1 mRNA, ANCO1 mRNA表达比较 见表1。HPV阳性宫颈癌组织中AIB1 mRNA高于癌旁组织及HPV阴性宫颈癌组织, ANCO1

mRNA 低于癌旁组织及 HPV 阴性宫颈癌组织, 差异具有统计学意义($t=68.499, 53.137; 23.649, 17.434$, 均 $P < 0.05$)。HPV 阴性宫颈癌组织 AIB1 mRNA 高于 HPV 阳性癌旁组织, ANCO1 mRNA 反之, 差异具有统计学意义($t=3.946, 3.071$, 均 $P < 0.05$) , HPV 阳性宫颈癌组织中 AIB1 mRNA 与 ANCO1 mRNA 表达呈负相关($r=-0.714, P < 0.001$)。

表 1 三组 AIB1 mRNA, ANCO1 mRNA 表达 ($\bar{x} \pm s$)

项目	HPV 阳性		HPV 阴性	<i>F</i>	<i>P</i>
	宫颈癌组织 (<i>n</i> =94)	癌旁组织 (<i>n</i> =94)	宫颈癌组织 (<i>n</i> =50)		
AIB1 mRNA	3.04 ± 0.37	0.87 ± 0.21	1.02 ± 0.33	1356.031	< 0.001
ANCO1 mRNA	1.13 ± 0.26	1.91 ± 0.35	1.82 ± 0.36	157.201	< 0.001

2.2 不同临床病理特征 HPV 阳性宫颈癌 AIB1 mRNA, ANCO1 mRNA 表达比较 见表2。FIGO 分期 I A~ I B、无淋巴结转移 HPV 阳性宫颈癌组织 AIB1 mRNA 低于 FIGO II A 期、有淋巴结转移患者, FIGO 分期 II A 期、有淋巴结转移癌组织中 ANCO1 mRNA 表达降低, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.001$)。

表 2 不同临床病理特征 HPV 阳性宫颈癌组织 AIB1 mRNA, ANCO1 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

类 别		<i>n</i>	AIB1 mRNA	<i>t</i>	<i>P</i>	ANCO1 mRNA	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	< 60	52	2.98 ± 0.33	1.704	0.092	1.16 ± 0.25	1.149	0.253
	≥ 60	42	3.11 ± 0.41			1.09 ± 0.34		
病理类型	鳞癌	67	3.06 ± 0.32	0.971	0.334	1.11 ± 0.25	1.076	0.285
	腺癌	27	2.98 ± 0.45			1.18 ± 0.36		
FIGO 分期	I A ~ I B 期	43	2.04 ± 0.41	24.425	< 0.001	1.68 ± 0.20	19.288	< 0.001
	II A 期	51	3.88 ± 0.32			0.67 ± 0.29		
肿瘤分化程度	高中分化	55	3.00 ± 0.35	1.301	0.196	1.17 ± 0.23	1.829	0.071
	低分化	39	3.10 ± 0.39			1.07 ± 0.30		
肌层浸润	< 1/2 肌层	41	2.98 ± 0.31	1.360	0.177	1.18 ± 0.22	1.652	0.102
	≥ 1/2 肌层	53	3.09 ± 0.44			1.09 ± 0.29		
淋巴结转移	有	36	4.46 ± 0.33	26.097	< 0.001	0.49 ± 0.24	16.777	< 0.001
	无	58	2.16 ± 0.46			1.53 ± 0.32		

2.3 复发组和无复发组患者各临床指标比较 见表3。复发组 FIGO 分期 II A 期、无淋巴结转移, AIB1 mRNA 表达高于未复发组, ANCO1 mRNA 低于未复发组, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.4 HPV 阳性宫颈癌术后复发的影响因素 见表4。以 HPV 阳性宫颈癌患者是否出现术后复发为因变量(无 = 0, 是 = 1), 以各临床病理特征及 AIB1 mRNA, ANCO1 mRNA 为自变量, Logistic 回归分析结果显示 FIGO 分期 II A 期、淋巴结转移、AIB1 mRNA 高表达是影响 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的危险因素, ANCO1 mRNA 高表达是保护因素(均 $P < 0.05$)。

2.5 AIB1 mRNA, ANCO1 mRNA 对 HPV 阳性宫颈

癌术后复发的预测价值 见表5, 图1。AIB1 mRNA, ANCO1 mRNA 联合检测对 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发预测的曲线下面积(AUC)为0.914, 高于单一指标检测的0.821, 0.794, 差异具有统计学意义($Z=4.123, 4.432$, 均 $P < 0.001$)。

3 讨论

手术是早期宫颈癌的主要治疗方式, 但对于并发高危因素的患者, 术后肿瘤可发生复发和转移, 患者远期生存预后不佳^[2]。临床上用于评估宫颈癌生存预后的指标包括淋巴结转移、FIGO 分期等临床病理因素, 但不同宫颈癌患者肿瘤存在较大的异质性, 即使相同临床分期的宫颈癌患者预后仍然存在较大差异^[7]。高危型 HPV 感染是宫颈癌发病的重要病因, 近年来发现 HPV 高危亚型、

术前 HPV-DNA 病毒载量等因素会影响宫颈癌患者术后肿瘤残留及肿瘤复发^[8]。因此有必要深入研究宫颈癌机制，寻找能够评估患者预后的标志物。

表 3 复发组和无复发组患者各临床指标比较 [($\bar{x} \pm s$) , n (%)]

类 别	复发组 (n=18)	未复发组 (n=76)	χ^2/t	P
年龄 (岁)	55.14 \pm 6.47	53.28 \pm 7.12	1.013	0.314
病理类型	鳞癌	47 (61.84)	0.241	0.624
	腺癌	29 (38.16)		
FIGO 分期	I A ~ I B 期	39 (51.32)	4.963	0.026
	II A 期	37 (48.68)		
肿瘤分化程度	高中分化	47 (61.84)	1.815	0.178
	低分化	29 (38.16)		
肌层浸润	< 1/2 肌层	34 (44.74)	0.202	0.653
	\geq 1/2 肌层	42 (55.26)		
淋巴结转移	有	33 (43.42)	4.408	0.036
	无	43 (56.58)		
AIB1 mRNA	4.25 \pm 0.63	2.75 \pm 0.30	14.940	< 0.001
ANCO1 mRNA	0.67 \pm 0.26	1.24 \pm 0.36	6.326	< 0.001

表 4 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的影响因素

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
FIGO 分期	1= II A 期, 0= I A ~ I B 期	0.497	0.151	10.833	< 0.001	1.644	1.223 ~ 2.210
淋巴结转移	1= 有, 0= 无	0.576	0.162	12.642	< 0.001	1.779	1.295 ~ 2.444
AIB1 mRNA	原值录入	0.298	0.127	5.506	< 0.001	1.347	1.050 ~ 1.728
ANCO1 mRNA	原值录入	-0.456	0.174	6.868	< 0.001	0.634	0.451 ~ 0.891

表 5 AIB1 mRNA, ANCO1 mRNA 表达对 HPV 阳性宫颈癌术后复发的预测价值 (%)

项目	曲线下面积	95%CI	最佳截断值	敏感度	特异度	约登指数
AIB1 mRNA	0.821	0.782 ~ 0.869	3.79	0.692	0.851	0.543
ANCO1 mRNA	0.794	0.763 ~ 0.847	0.73	0.628	0.872	0.500
两项联合	0.914	0.863 ~ 0.952	-	0.887	0.803	0.690

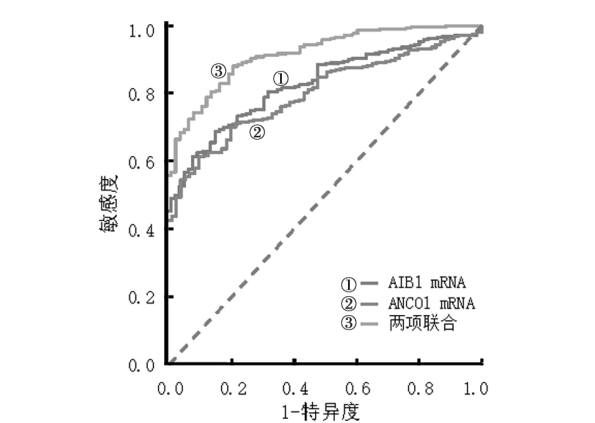


图 1 AIB1 mRNA, ANCO1 mRNA 对 HPV 阳性宫颈癌术后复发的 ROC 曲线

AIB1 属于 p160 类固醇受体共激活因子家族成员，作为核激素受体共激活因子与 DNA 结合蛋白

相互作用，参与调控转录过程^[9]。研究发现，乳腺癌中 AIB1 能够降低 p53 蛋白的稳定性，促进乳腺癌细胞的增殖、转移及化疗耐药性形成，导致肿瘤恶性进展^[10]。本研究中，HPV 阳性宫颈癌组织 AIB1 表达升高，这与既往研究中 AIB1 在 HPV-16 E6 和 E7 表达的四种永生化宫颈癌细胞系中表达升高的结果一致，该研究发现宫颈上皮内瘤变分级越高，AIB1 表达逐渐升高，肿瘤细胞的侵袭性癌逐渐增加^[11]。HPV 阳性宫颈癌组织中 AIB1 表达上调与高危型 HPV 病毒感染有关^[11]。研究表明，高危型 HPV-16, HPV-18 病毒能够编码产生 E6 和 E7 蛋白，两者能结合 AIB1 基因启动子区域，促进 AIB1 mRNA 的转录及蛋白表达，AIB1 能够增加端粒酶活性，抑制 p53 信号通路，促进宫颈癌肿瘤细胞的无限增殖^[11]。本研究中，AIB1 与 HPV 阳性宫

颈癌的肿瘤进展有关,表现为AIB1在高FIGO分期,淋巴结转移组织中表达上调。分析其机制,AIB1能够在转录水平上调长链非编码RNA TUG1的表达,促进肿瘤细胞周期G1/S期的进行,诱导癌细胞的恶性增殖,同时促进癌细胞的上皮间质转化,增强肿瘤侵袭和转移能力^[4, 12]。本研究发现,AIB1能够增加HPV阳性宫颈癌患者术后复发的风险,表明AIB1有助于评估HPV阳性宫颈癌患者的预后。分析其机制,AIB1能与转移相关蛋白2相互作用形成抑制性复合物,下调乳腺癌细胞中E-钙黏蛋白的表达,诱导癌细胞上皮间质转化,肿瘤形成微小转移灶,术中肉眼难以彻底切除,增加患者术后肿瘤复发和转移的风险^[13]。尚有研究报道,宫颈鳞癌中AIB1的过表达还能够增强癌细胞对放化疗治疗的抵抗性,缩短患者无进展生存期和疾病特异性期,导致患者不良预后^[14]。

ANCO1基因位于人类16号染色体,编码蛋白作为一种共激活因子结合p160核受体,调节个体发育、骨骼分化等过程^[15]。研究表明,肝细胞肝癌中ANCO1的表达下调促进癌细胞上皮间质转化,增强癌细胞的侵袭与迁移能力,是新的肿瘤标志物^[16]。本研究中,HPV阳性宫颈癌组织中ANCO1降低,与既往研究结果一致^[6],该研究表明,1q21.3基因位点的突变导致ANCO1的表达缺失,促进癌细胞的恶性增殖^[6]。此外,ANCO1的表达缺失能够增加乳腺癌等肿瘤细胞中信号转导和转录激活因子3及核因子 κ B等基因的组蛋白3第27位赖氨酸的乙酰化水平,激活磷脂酰肌醇3激酶通路,促进肿瘤细胞的过度增殖及转移^[17]。本研究中也表明ANCO1在高FIGO分期、淋巴结转移的癌组织中下调显著,提示ANCO1可能发挥抑癌基因的作用。有学者在乳腺癌MCF-7和MDA-MB-468细胞系中过表达ANCO1后,抑癌基因p53的乙酰化水平显著增加,p53与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A启动子的DNA结合能力增强,抑制肿瘤细胞的增殖及侵袭^[18]。本研究中,ANCO1降低是影响HPV阳性宫颈癌患者术后复发的独立危险因素。笔者分析,ANCO1的表达下调促进表皮生长因子受体等促癌基因的表达,肿瘤增殖及转移能力增强,增加阳性宫颈癌患者术后复发的风险。有研究发现,ANCO1能够与AIB1结合形成复合物并募集到人类表皮生长因子受体2的启动子区域,促进组蛋白H3第4位赖氨酸甲基化,促进放化疗过程中肿瘤细胞DNA损伤后的同源重组修复,降低放化疗治疗的敏感性,导致肿瘤术后复发风险增加^[3]。

本研究中,AIB1 mRNA,ANCO1 mRNA联合对HPV阳性宫颈癌患者术后复发具有较高的预测效能,敏感度和特异度分别为0.887,0.803,提示联合检测AIB1 mRNA,ANCO1 mRNA表达能够

有效评估术后肿瘤复发情况。临床中,医师可参考HPV阳性宫颈癌患者癌组织中AIB1 mRNA,ANCO1 mRNA的表达对患者预后进行评估,采取相应的治疗方案,以改善患者预后。本研究中,AIB1 mRNA与ANCO1 mRNA表达呈负相关,提示两者在HPV阳性宫颈癌中可能存在相互作用的关系。有研究报道,AIB1与Yes相关蛋白的结合受ANCO1的负性调节,ANCO1的表达缺失导致AIB1结合并激活Yes相关蛋白,促进Yes相关蛋白激活下游癌基因表达,导致癌细胞的恶性增殖^[19]。

综上所述,HPV阳性宫颈癌组织中AIB1表达升高,ANCO1表达降低,与肿瘤FIGO分期II A期、淋巴结转移有关,均参与HPV阳性宫颈癌的肿瘤发生发展。FIGO分期II A期、淋巴结转移、AIB1 mRNA升高、ANCO1 mRNA降低是影响HPV阳性宫颈癌患者术后复发的独立危险因素。AIB1 mRNA,ANCO1 mRNA联合对HPV阳性宫颈癌患者术后复发具有较高的预测价值。临床上,可根据AIB1 mRNA,ANCO1 mRNA对HPV阳性宫颈癌患者预后进行评估,对于高危复发的患者,予以积极治疗,密切随访,以改善患者的临床预后。本研究未能对HPV阳性宫颈癌中AIB1,ANCO1的分子机制进行实验研究,两者能否成为HPV阳性宫颈癌患者新的治疗靶点,有待今后进行基础实验,进一步探索HPV阳性宫颈癌中AIB1,ANCO1的临床价值。

参考文献:

- [1] BUSKWOFIE A, DAVID-WEST G, CLARE C A. A review of cervical cancer: incidence and disparities[J]. Journal of the National Medical Association, 2020, 112(2): 229-232.
- [2] NITECKI R, RAMIREZ P T, FRUMOVITZ M, et al. Survival after minimally invasive vs open radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncology, 2020, 6(7): 1019-1027.
- [3] KILITI A J, SHARIF G M, MARTIN M B, et al. AIB1/SRC-3/NCOA3 function in estrogen receptor alpha positive breast cancer[J]. Frontiers in Endocrinology, 2023, 14: 1250218.
- [4] KILITI A J, SHARIF G M, WELLSTEIN A, et al. Subpopulations of AIB1 isoform-expressing breast cancer cells enable invasion and metastasis [J]. Oncotarget, 2023, 14: 780-781.
- [5] CHEN Min, YANG Xue, LIU Haiyang, et al. Identification and functional characterization of a bipartite nuclear localization signal in ANKRD11[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2023, 670: 117-123.
- [6] ZHANG Can, MOBERG K. One repressor to rule them all: ANCO1 links YAP and AIB1[J]. EMBO Reports, 2020, 21(1): e49647.
- [7] 杨学丽, 安欣, 姜琳娜, 等. 宫颈癌组织 FBN1 基因甲基化状态与临床病理特征及预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(1): 11-15.
YANG Xueli, AN Xin, JIANG Linna, et al. Correlation between methylation status of FBN1 gene in cervical cancer tissue and clinicopathological features and prognosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(1): 11-15.
- [8] KECHAGIAS K S, KALLIALA I, BOWDEN S J, et al.

- Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 2022, 378: e070135.
- [9] LI Jianwei, QU Hua, WANG Yong. AIB1 deficiency exacerbates inflammatory responses in acute myocardial infarction mice[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2022, 100(8): 1181-1190.
- [10] OH J H, LEE J Y, KIM K H, et al. Elevated GCN5 expression confers tamoxifen resistance by upregulating AIB1 expression in ER-positive breast cancer[J]. *Cancer Letters*, 2020, 495: 145-155.
- [11] MILLER J, DAKIC A, SPURGEON M, et al. AIB1 is a novel target of the high-risk HPV E6 protein and a biomarker of cervical cancer progression[J]. *Journal of Medical Virology*, 2022, 94(8): 3962-3977.
- [12] LI Licen, DENG Chuxia, CHEN Qiang. SRC-3, a steroid receptor coactivator: implication in cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(9): 4760.
- [13] VAREŠLIJA D, WARD E, PURCELL S P, et al. Comparative analysis of the AIB1 interactome in breast cancer reveals MTA2 as a repressive partner which silences E-cadherin to promote EMT and associates with a pro-metastatic phenotype[J]. *Oncogene*, 2021, 40(7): 1318-1331.
- [14] ZHAO Zhenfeng, ZHOU Shuguang, LI Wenyu, et al. AIB1 predicts tumor response to definitive chemoradiotherapy and prognosis in cervical squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Cancer*, 2019, 10(21): 5212-5222.
- [15] SOROKIN D Y, DIENDER M, MERKEL A Y, et al. *Natranaerofaba carboxydovora* gen. nov., sp. nov., an extremely haloalkaliphilic CO-utilizing acetogen from a hypersaline soda lake representing a novel deep phylogenetic lineage in the class ‘Natranaerobiia’ [J]. *Environmental Microbiology*, 2021, 23(7): 3460-3476.
- [16] 朱德明, 孔连宝, 贾文博, 等. ANKRD1 通过介导上皮细胞间充质转化促进肝细胞肝癌增殖与转移 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2023, 43(4): 484-491. ZHU Deming, KONG Lianbao, JIA Wenbo, et al. ANKRD1 promotes proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma by activating epithelial mesenchymal transition pathway[J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2023, 43(4): 484-491.
- [17] YUAN Meng, BAREFOOT M E, PETERSON K, et al. Loss of ANCO1 expression regulates chromatin accessibility and drives progression of early-stage triple-negative breast cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(14): 11505.
- [18] DAVIS O. Abnormal chromatin folding in the molecular pathogenesis of epilepsy and autism spectrum disorder: a meta-synthesis with systematic searching[J]. *Molecular Neurobiology*, 2023, 60(2): 768-779.
- [19] KUSHNER M H, ORY V, GRAHAM G T, et al. Loss of ANCO1 repression at AIB1/YAP targets drives breast cancer progression[J]. *EMBO Reports*, 2020, 21(1): e48741.
- 收稿日期: 2024-01-03
修回日期: 2024-04-14
-
- (上接第 112 页)
- CHEN Haozhu, ZHONG Nanshan, LU Zaiying. *Internal medicine*[M]. 9th Ed.Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [11] 李晶晶, 刘晓晨, 刘恩香, 等. 心房颤动患者血清 miR-29b 和 miR-135b 水平表达与心房纤维化程度及射频消融术后复发的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(6): 75-80. LI Jingjing, LIU Xiaochen, LIU Enxiang, et al. Correlation between the expression of miR-29b and miR-135b in serum of patients with atrial fibrillation and the degree of atrial fibrosis and the recurrence after radiofrequency ablation[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(6): 75-80.
- [12] LEE J M, SHIM J, PARK J, et al. The electrical isolation of the left atrial posterior wall in catheter ablation of persistent atrial fibrillation[J]. *JACC Clinical Electrophysiology*, 2019, 5(11): 1253-1261.
- [13] TANG Shumei, XIAO Gong, YUAN Qiongjing, et al. Long non-coding RNA ENST00000453774.1 confers an inhibitory effect on renal fibrosis by inhibiting miR-324-3p to promote NRG1 expression[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 580754.
- [14] LI Mengyang, DING Wei, TARIQ M A, et al. A circular transcript of ncx1 gene mediates ischemic myocardial injury by targeting miR-133a-3p[J]. *Theranostics*, 2018, 8(21): 5855-5869.
- [15] GUO Hui, WANG Ying, JIA Wenxin, et al. MiR-133a-3p relieves the oxidative stress induced trophoblast cell apoptosis through the BACH1/Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Physiological Research*, 2021, 70(1): 67-78.
- [16] HIRMAN A R, DU Lili, CHENG Shaohang, et al. MiR-133a-3p inhibits scar formation in scalded mice and suppresses the proliferation and migration of scar derived-fibroblasts by targeting connective tissue growth factor[J]. *Experimental Animals*, 2021, 70(3): 322-332.
- [17] YAO Lixia, ZHOU Bolun, YOU Ling, et al. LncRNA MIAT/miR-133a-3p axis regulates atrial fibrillation and atrial fibrillation-induced myocardial fibrosis[J]. *Molecular Biology Reports*, 2020, 47(4): 2605-2617.
- [18] ZHU Yifan, WANG Rui, CHEN Wen, et al. MiR-133a-3p attenuates cardiomyocyte hypertrophy through inhibiting pyroptosis activation by targeting IKK ϵ [J]. *Acta Histochemica*, 2021, 123(1): 151653.
- [19] WENG Yiping, DUAN Weihao, YU Xuecheng, et al. MicroRNA-324-3p inhibits osteosarcoma progression by suppressing PGAM1-mediated aerobic glycolysis[J]. *Cancer Science*, 2023, 114(6): 2345-2359.
- [20] HOU Yifeng, CAI Shuang, YU Shouyang, et al. Metformin induces ferroptosis by targeting miR-324-3p/GPX4 axis in breast cancer[J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2021, 53(3): 333-341.
- [21] LIU Tingjun, TONG Jing, SHAO Chen, et al. MicroRNA-324-3p plays a protective role against coxsackievirus B3-induced viral myocarditis[J]. *Virologica Sinica*, 2021, 36(6): 1585-1599.
- [22] XU Jiali, LEI Sisi, SUN Shuo, et al. MiR-324-3p regulates fibroblast proliferation via targeting TGF- β 1 in atrial fibrillation[J]. *International Heart Journal*, 2020, 61(6): 1270-1278.
- 收稿日期: 2023-11-20
修回日期: 2024-04-15