

· 论 著 ·

高危型 HPV 阳性宫颈癌患者中 HSPA5、APOBEC3B 的表达及临床意义研究^{*}

陆宇皓¹, 管燕芬², 吴建敏²

1. 珠海市中西医结合医院病理科, 广东珠海 519020; 2. 深圳市龙华区中心医院产科, 广东深圳 518110

摘要: **目的** 探讨高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)阳性宫颈癌患者中热休克蛋白家族 A 成员 5 (HSPA5)、载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽样蛋白 3B(APOBEC3B)的表达及临床意义。**方法** 回顾性收集 2019 年 3 月至 2021 年 3 月于珠海市中西医结合医院诊治的 86 例 HR-HPV 阳性宫颈癌患者组织为病例组, 以同期诊治的 50 例 HR-HPV 阴性宫颈癌患者组织为病例对照组, 50 例接受子宫全切患者的正常宫颈组织为良性对照组。应用免疫组化分析各组 HSPA5 蛋白、APOBEC3B 蛋白表达。应用实时荧光定量 PCR 检测各组 HSPA5 mRNA、APOBEC3B mRNA 表达。采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析, 采用 Cox 比例风险回归模型分析 HR-HPV 阳性宫颈癌患者预后的影响因素。**结果** 病例组 HSPA5 mRNA、APOBEC3B mRNA 表达高于病例对照组及良性对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。病例组 HSPA5 蛋白、APOBEC3B 蛋白阳性率高于病例对照组及良性对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 I A~I B 期、无淋巴结转移组织相比, FIGO 分期 II A 期、淋巴结转移的 HR-HPV 阳性癌组织中 HSPA5 蛋白、APOBEC3B 蛋白阳性率较高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。HSPA5 蛋白阳性组 3 年生存率为 68.52%(37/54), 低于 HSPA5 蛋白阴性组的 87.50%(28/32), 差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2 = 4.103, P = 0.043$)。APOBEC3B 蛋白阳性组 3 年生存率为 67.31%(35/52), 低于 APOBEC3B 蛋白阴性组的 88.24%(30/34), 差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2 = 5.241, P = 0.022$)。FIGO 分期($HR = 1.570, 95\%CI: 1.038 \sim 2.374$)、淋巴结转移($HR = 1.754, 95\%CI: 1.109 \sim 2.775$)及癌组织中 HSPA5 蛋白($HR = 1.616, 95\%CI: 1.154 \sim 2.265$)、APOBEC3B 蛋白($HR = 1.449, 95\%CI: 1.095 \sim 1.918$)是影响 HR-HPV 阳性宫颈癌患者预后的独立因素($P < 0.05$)。**结论** HR-HPV 阳性宫颈癌患者中 HSPA5、APOBEC3B mRNA 和蛋白水平均明显升高, 二者的蛋白表达与患者肿瘤进展及预后有关, 是新的评估 HR-HPV 阳性宫颈癌患者预后的标志物。

关键词: 人乳头瘤病毒; 宫颈癌; 热休克蛋白家族 A 成员 5; 载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽样蛋白 3B; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.16.002

中图法分类号:R737.33

文章编号:1673-4130(2025)16-1927-06

文献标志码:A

Expression and clinical significance of HSPA5 and APOBEC3B in high-risk HPV-positive cervical cancer patients^{*}

LU Yuhao¹, GUAN Yanfen², WU Jianmin²

1. Department of Pathology, Zhuhai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Zhuhai, Guangdong 519020, China; 2. Department of Obstetrics, Longhua District Central Hospital, Shenzhen, Guangdong 518110, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of heat shock protein family A member 5 (HSPA5) and apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like protein 3B (APOBEC3B) in high-risk human papillomavirus (HR-HPV) positive cervical cancer patients. **Methods** A total of 86 patients with HR-HPV positive cervical cancer tissues diagnosed and treated in Zhuhai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital from March 2019 to March 2021 were retrospectively collected as the case group, 50 cases of HR-HPV negative cervical cancer patients tissues diagnosed and treated during the same period were selected as the case control group, and 50 cases of normal cervical tissues from patients undergoing total hysterectomy were selected as the benign control group during the same period. The protein expressions of HSPA5 and APOBEC3B were analyzed by immunohistochemistry. The expressions of HSPA5 mRNA and APOBEC3B mRNA were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. Kaplan-Meier sur-

^{*} 基金项目:广东省医学科研基金立项项目(A2022040)。

作者简介:陆宇皓,男,医师,主要从事诊断病理相关研究。

vival curve was used for survival analysis, and Cox proportional hazards regression model was used to analyze the prognostic factors of HR-HPV positive cervical cancer patients. **Results** The expressions of HSPA5 mRNA and APOBEC3B mRNA in the case group were higher than that in the case control group and benign control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive expressions of HSPA5 protein and APOBEC3B protein in the case group were higher than those in the case control group and the benign control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with FIGO stage I A—I B and without lymph node metastasis, the positive rates of HSPA5 and APOBEC3B proteins in HR-HPV positive cancer tissues with FIGO stage II A and lymph node metastasis were higher, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The 3-year survival rate of HSPA5 protein positive group was 68.52% (37/54), which was lower than that of HSPA5 protein negative group (87.50%, 28/32), and the difference was statistically significant (Log Rank $\chi^2 = 4.103, P = 0.043$). The 3-year survival rate of APOBEC3B protein positive group was 67.31% (35/52), which was lower than that of APOBEC3B protein negative group (88.24%, 30/34), and the difference was statistically significant (Log Rank $\chi^2 = 5.241, P = 0.022$). FIGO stage ($HR = 1.570, 95\%CI: 1.038-2.374$), lymph node metastasis ($HR = 1.754, 95\%CI: 1.109-2.775$) and HSPA5 protein ($HR = 1.616, 95\%CI: 1.154-2.265$) and APOBEC3B protein ($HR = 1.449, 95\%CI: 1.095-1.918$) in cancer tissues were independent factors affecting the prognosis of HR-HPV positive cervical cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** HSPA5 and APOBEC3B mRNA and protein levels are significantly increased in HR-HPV positive cervical cancer. The protein expression of HSPA5 and APOBEC3B is related to the progression and prognosis of patients with HR-HPV positive cervical cancer, which is a new prognostic marker for evaluating the prognosis of HR-HPV positive cervical cancer.

Key words: human papillomavirus; cervical cancer; heat shock protein family A member 5; apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like protein 3B; prognosis

宫颈癌是最常见的女性恶性肿瘤之一,2020 年全球新发病例达 60.4 万例,死亡病例 34.2 万例^[1]。宫颈癌的发生与高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)的持续感染有关,病毒 DNA 整合入宿主细胞,导致宫颈上皮恶性转化^[2]。热休克蛋白家族 A 成员 5(HSPA5)是热休克蛋白家族 A 成员,定位于内质网管腔,作为伴侣蛋白参与内质网中蛋白质的折叠和组装,是内质网稳态的主要调节因子^[3]。研究表明,子宫内膜癌、肺癌等恶性肿瘤中 HSPA5 表达上调,其能与激活转录因子 6 相互作用,促进癌细胞增殖、侵袭及耐药性形成,导致患者不良预后^[4-5]。载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽样蛋白 3B(APOBEC3B)属于胞苷脱氨酶基因家族成员,位于人类 22 号染色体,作为一种胞苷脱氨酶参与 RNA 编辑,在细胞周期的调控中发挥作用^[6]。研究表明,APOBEC3B 在肝癌、乳腺癌中表达上调,其能够抑制肿瘤浸润淋巴细胞,促进癌细胞免疫逃逸及肿瘤进展^[6-7]。目前 HR-HPV 阳性的宫颈癌患者中 HSPA5、APOBEC3B 的表达水平尚不清楚,二者在肿瘤发生发展中的作用及临床预后价值尚不明确。本研究旨在探讨 HR-HPV 阳性的宫颈癌患者中 HSPA5、APOBEC3B 表达及临床预后意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月于珠海市中西医结合医院就诊的 86 例 HR-HPV 阳性宫颈癌患者组织为病例组。纳入标准:(1)经病理学检查确诊为宫颈癌,HR-HPV DNA 阳性,持续时间大于 1 年;(2)入院前未接受放化疗等治疗;(3)患者

住院及出院后的各项资料齐全。排除标准:(1)合并乙型肝炎病毒感染、脑膜炎及结核等感染性疾病;(2)合并卵巢癌、子宫内膜癌等恶性肿瘤;(3)近 3 个月有心脑血管疾病或严重创伤等。病例组年龄 30~73 岁,平均(54.63±6.81)岁;宫颈鳞癌 54 例,宫颈腺癌 32 例;中高分化 39 例,低分化 47 例;FIGO 分期:I A~I B 期 40 例,II A 期 46 例;肌层浸润深度:浅肌层 41 例,深肌层 45 例;淋巴结转移 35 例。以同期 50 例 HR-HPV 阴性宫颈癌患者组织为病例对照组,年龄 32~77 岁,平均(55.06±6.74)岁;既往无心、肝、肾等脏器功能障碍,无恶性肿瘤等疾病。以同期 50 例接受子宫全切患者的正常宫颈组织为良性对照组,子宫肌瘤 32 例,子宫腺肌病 18 例;年龄 33~78 岁,平均(55.12±6.57)岁;均无心、肝、肾等脏器功能障碍,无恶性肿瘤等疾病。3 组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获得医院伦理委员会批准,患者均签署本研究的知情同意书。

1.2 仪器与试剂 SYBR Green Premix 试剂盒购自日本 TAKARA 公司,货号 RR820A,引物购自上海华大公司。实时荧光定量 PCR 仪购自美国赛默飞世尔公司,型号 7500 型。分光光度计购自美国珀金埃尔默公司,货号 LAMBDA365。HSPA5 兔多克隆抗体购自美国 CST 公司,货号 # 3177S。APOBEC3B 抗体购自武汉菲恩科技公司,货号 FNab00493。免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥公司,货号 PV9001。显微镜购自日本奥林巴斯公司,型号 DM500。

1.3 方法

1.3.1 实时荧光定量 PCR 检测 HSPA5 mRNA、APOBEC3B mRNA 表达 留取 3 组患者的组织,经研磨后,加入 Trizol 试剂提取组织 RNA,采用分光光度计检测 RNA 纯度(A_{260}/A_{280} 为 1.9~2.1),将 RNA 反转录为 cDNA。引物序列,HSPA5 上游:5'-CATCACGCCGTCCTATGTCG-3',下游:5'-CGT-CAAAGACCGTGTTCTCG-3'; APOBEC3B 上游:5'-CACGGTCTTTGACGCCAAG-3',下游:5'-CCAAATAAGCCTCAGCGGTTT-3'; GAPDH 上游:5'-GAAAGAAGGTTACCCATGCAGT-3',下游:5'-CAGGCCATAAGCAATAGCAGC-3'。总体系 10 μ L:cDNA 0.5 μ L,2 $\times$ SYBR Green Premix 5 μ L,上游和下游引物各 0.5 μ L,无酶水 3 μ L。反应程序:95 $^{\circ}$ C 5 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 34 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法分析各组组织中 HSPA5 mRNA,APOBEC3B mRNA 的相对表达水平。

1.3.2 免疫组化检测 HSPA5 蛋白、APOBEC3B 蛋白表达 取各组的标本组织,中性甲醛固定,乙醇脱水、石蜡包埋,5 μ m 层厚切片,按常规免疫组化方法进行的操作。HSPA5、APOBEC3B 抗体稀释比例均为 1:100。3,3'-二氨基联苯胺显色后,苏木素复染,脱水封片后镜检。染色强度评分:0 分无染色,1 分浅黄色,2 分棕褐色。染色面积评分:0 分<25%,1 分 25%~50%,2 分>50%。两评分的乘积<2 为阴性, ≥ 2 为阳性。

1.3.3 随访方法 HR-HPV 阳性宫颈癌患者出院后开始随访,总随访时间为 3 年,每 3~6 个月门诊或电话随访 1 次。随访内容为常规妇科检查及影像学检查等,记录肿瘤进展情况等。随访截止日期为 2024 年 3 月 1 日。研究终点为患者死亡或随访时间终止。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件分析数据。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,3 组比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。

绘制 Kaplan-Meier 生存曲线并利用 Cox 比例风险回归模型分析 HR-HPV 阳性宫颈癌患者预后的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 HSPA5 mRNA、APOBEC3B mRNA 表达比较 3 组 HSPA5 mRNA、APOBEC3B mRNA 表达比较,差异有统计学意义($P<0.05$);病例组 HSPA5 mRNA、APOBEC3B mRNA 表达高于病例对照组,病例对照组 HSPA5 mRNA、APOBEC3B mRNA 表达高于良性对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 各组 HSPA5 蛋白、APOBEC3B 蛋白表达比较 HSPA5 蛋白位于细胞膜和细胞质,APOBEC3B 蛋白位于细胞核,见图 1。病例组 HSPA5 蛋白、APOBEC3B 蛋白阳性率分别为 62.79%(54/86)、60.47%(52/86),高于病例对照组的 20.00%(10/50)、22.00%(11/50)及良性对照组的 4.00%(2/50)、6.00%(3/50),差异有统计学意义($\chi^2=23.238$ 、45.118、35.978、38.940,均 $P<0.05$)。

表 1 各组 HSPA5 mRNA、APOBEC3B mRNA 表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HSPA5 mRNA	APOBEC3B mRNA
病例组	86	3.21 $\pm$ 0.43 ^{ab}	3.09 $\pm$ 0.44 ^{ab}
病例对照组	50	1.65 $\pm$ 0.32 ^a	1.72 $\pm$ 0.30 ^a
良性对照组	50	0.80 $\pm$ 0.21	0.68 $\pm$ 0.25
<i>F</i>		800.281	734.960
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与良性对照组比较,^a $P<0.05$;与病例对照组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 HSPA5 蛋白、APOBEC3B 蛋白与临床病理参数的关系 与 I A~I B 期、无淋巴结转移组织相比,FIGO 分期 II A 期、淋巴结转移的 HR-HPV 阳性癌组织中 HSPA5 蛋白、APOBEC3B 蛋白阳性率较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 HSPA5 蛋白、APOBEC3B 蛋白与临床病理参数的关系[*n*(%)]

临床病理参数	<i>n</i>	HSPA5 蛋白			APOBEC3B 蛋白		
		阳性	χ^2	<i>P</i>	阳性	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			0.398	0.528		0.304	0.582
<60	50	30(60.00)			29(58.00)		
≥ 60	36	24(66.67)			23(63.89)		
病理类型			0.933	0.334		0.568	0.451
鳞癌	54	36(66.67)			31(57.41)		
腺癌	32	18(56.25)			21(65.63)		
FIGO 分期			24.720	<0.001		20.287	<0.001
I A~I B 期	40	14(35.00)			14(35.00)		
II A 期	46	40(86.96)			38(82.61)		
分化程度			2.444	0.118		2.517	0.113
中高分化	39	21(53.85)			20(51.28)		
低分化	47	33(70.21)			32(68.09)		

续表 2 HSPA5 蛋白、APOBEC3B 蛋白与临床病理参数的关系[n(%)]

临床病理参数	n	HSPA5 蛋白			APOBEC3B 蛋白		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
肌层浸润			1.502	0.220		2.802	0.094
浅肌层	41	23(56.10)			21(51.22)		
深肌层	45	31(68.89)			31(68.89)		
淋巴结转移			16.617	<0.001		13.429	<0.001
有	35	13(37.14)			13(37.14)		
无	51	41(80.39)			39(76.47)		

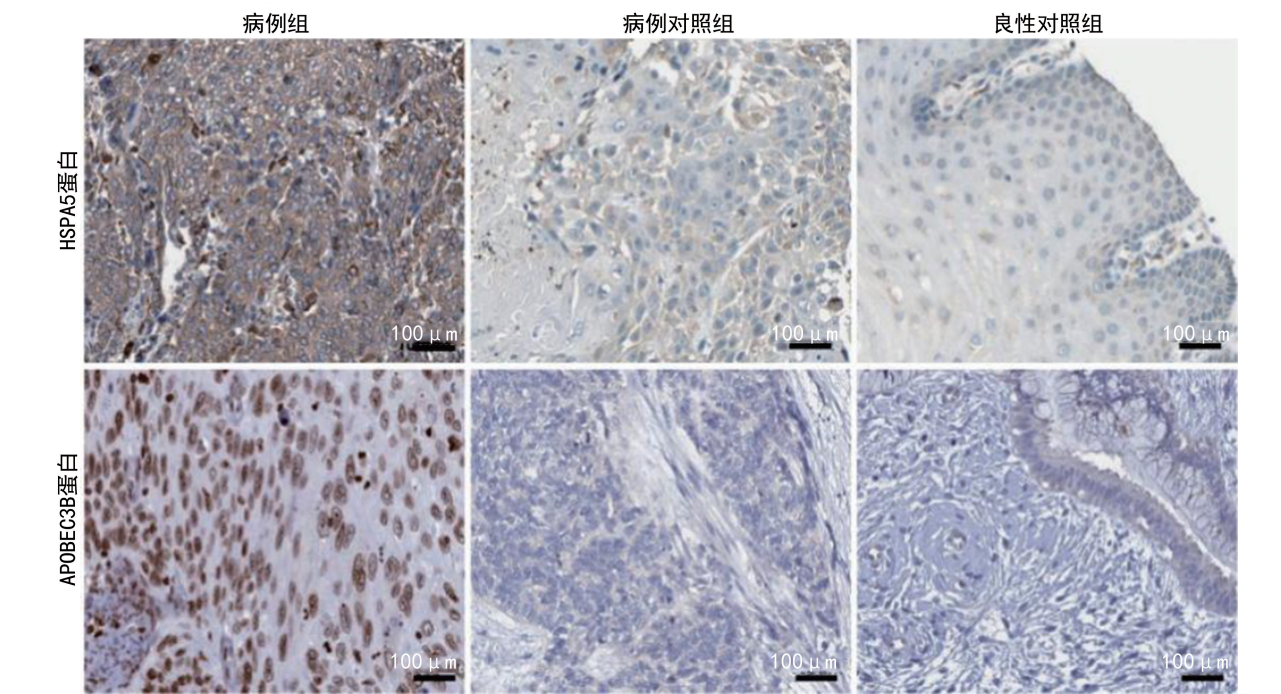
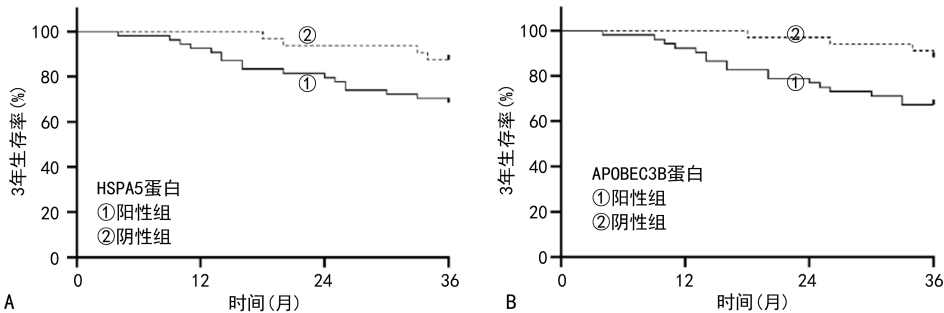


图 1 各组 HSPA5 蛋白、APOBEC3B 蛋白表达(免疫组化, ×200)

2.4 HSPA5 蛋白、APOBEC3B 蛋白与 HR-HPV 阳性宫颈癌患者预后的关系 病例组患者随访中,死亡 21 例,3 年生存率为 75.58%(65/86)。HSPA5 蛋白阳性组 3 年生存率为 68.52%(37/54),低于 HSPA5 蛋白阴性组的 87.50%(28/32),差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2=4.103, P=0.043$)。APOBEC3B 蛋白阳性组 3 年生存率为 67.31%(35/52),低于 APOBEC3B 蛋白阴性组的 88.24%(30/34),差异有统计

学意义(Log Rank $\chi^2=5.241, P=0.022$)。见图 2。
2.5 影响 HR-HPV 阳性宫颈癌患者的预后因素分析 以患者预后作为因变量(0=存活,1=死亡),以各临床病理参数及 HSPA5 蛋白、APOBEC3B 蛋白为自变量行 Cox 比例风险回归模型分析,结果显示,FIGO 分期ⅡA 期、淋巴结转移、HSPA5 蛋白阳性、APOBEC3B 蛋白阳性是 HR-HPV 阳性宫颈癌患者预后的独立危险因素。见表 3、4。



注:A、B 分别为 HSPA5 蛋白、APOBEC3B 蛋白与 HR-HPV 阳性宫颈癌患者预后关系的 Kaplan-Meier 生存曲线。
图 2 HSPA 蛋白、APOBEC3B 蛋白与 HR-HPV 阳性宫颈癌预后的关系的 Kaplan-Meier 生存曲线

表 3 单因素 Cox 比例风险回归模型

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
年龄	≥ 60 岁 vs. < 60 岁	0.445	0.376	1.401	0.359	1.560	0.747~3.261
病理类型	鳞癌 vs. 腺癌	0.582	0.556	1.096	0.597	1.790	0.602~5.322
肌层浸润	深肌层 vs. 浅肌层	0.279	0.237	1.386	0.412	1.322	0.831~2.103
分化程度	低分化 vs. 中高分化	0.386	0.221	3.051	0.064	1.471	0.954~2.269
FIGO 分期	II A 期 vs. I A~I B 期	0.384	0.160	5.760	< 0.001	1.468	1.073~2.009
淋巴结转移	有 vs. 无	0.532	0.263	4.092	< 0.001	1.702	1.017~2.850
HSPA5 蛋白	阳性 vs. 阴性	0.482	0.205	5.528	< 0.001	1.619	1.084~2.420
APOBEC3B 蛋白	阳性 vs. 阴性	0.381	0.179	4.530	< 0.001	1.464	1.031~2.079

表 4 多因素 Cox 比例风险回归模型

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
FIGO 分期 II A 期	0.451	0.211	4.569	< 0.001	1.570	1.038~2.374
淋巴结转移	0.562	0.234	5.768	< 0.001	1.754	1.109~2.775
HSPA5 蛋白阳性	0.480	0.172	7.788	< 0.001	1.616	1.154~2.265
APOBEC3B 蛋白阳性	0.371	0.143	6.731	< 0.001	1.449	1.095~1.918

3 讨 论

宫颈癌是我国女性发病率排第 2 位的生殖系统恶性肿瘤,2020 年我国宫颈癌新发病例 11.0 万例,死亡病例 5.9 万例^[8]。我国 HR-HPV 感染亚型以 16、18、52 和 53 型为主。临床上多数 HR-HPV 的感染为一过性感染,病毒可被免疫系统清除。HR-HPV 持续感染时有进展为宫颈癌的风险,是宫颈癌发生的主要病因^[9]。研究 HR-HPV 阳性宫颈癌的疾病机制,对于评估患者术后肿瘤进展及生存预后,指导临床诊治具有重要意义。

HSPA5 是一种内质网伴侣蛋白,属于热休克蛋白家族 A 成员,具有高度的保守性,广泛表达于人体多种组织和器官中,参与蛋白质折叠、能量代谢,调节细胞凋亡等生物学过程^[10]。研究表明,结直肠癌中插头框 M1 能够直接结合 HSPA5 启动子,促进 HSPA5 转录,HSPA5 上调基质金属蛋白酶 2 的表达,诱导癌细胞的迁移和侵袭^[11]。本研究中,HR-HPV 阳性宫颈癌患者组织中 HSPA5 mRNA 和蛋白表达升高,提示 HSPA5 参与 HR-HPV 阳性宫颈癌的疾病过程。分析其原因,HR-HPV 感染时 HPV16 或 HPV18 病毒抗原能够在转录水平激活 HSPA5 的表达,HSPA5 通过增强内质网相关降解复合物对未折叠蛋白的降解,减少细胞内未折叠蛋白负载,抑制内质网应激及细胞凋亡,导致肿瘤的发生^[12]。另外,HSPA5 蛋白还能够与 HPV16 E6 和 E7 癌基因的多种剪接异构体结合并相互作用,维持并增加 E6 和 E7 蛋白的稳定性,促进细胞的恶性转化^[13]。本研究中,HSPA5 表达与 FIGO 分期、淋巴结转移有关。分析其机制,肿瘤中 HSPA5 的表达上调能够由内质网易位至细胞核,细胞核中 HSPA5 能与转录阻遏物 DNA 结合抑制因子 2 相互作用,在转录水平上调表皮生长因子受体的表达,促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[14]。有学者在乳

腺癌中发现,HSPA5 的表达能够促进肿瘤微环境中髓源性抑制细胞、M2 型巨噬细胞的浸润,促进肿瘤免疫逃逸,导致患者不良预后^[15]。本研究中,HSPA5 蛋白阳性是影响 HR-HPV 阳性宫颈癌患者预后的危险因素。其原因可能是 HSPA5 的表达增强癌细胞的抗凋亡能力,抑制放疗化疗等的疗效,导致患者不良预后。研究表明,胰腺癌中 E1A 结合蛋白 P300 通过促进 HSPA5 蛋白 K353 位点的乙酰化,增强 HSPA5 的脂质过氧化能力,抑制放疗化疗等因素诱导的铁死亡的发生,促进肿瘤进展^[16]。

APOBEC3B 属于胞苷脱氨酶家族成员,包含保守的胞苷脱氨化酶结构域,通过锌介导的水解机制转化为 DNA,即将胞嘧啶脱氨化为尿嘧啶或将胞嘧啶转化为鸟嘌呤,参与控制如蛋白质表达、先天免疫和胚胎发育等多种生物过程。研究表明,APOBEC3B 表达在肝癌、肺癌等类型的肿瘤中显著上调,其能增加癌细胞基因组的不稳定性,促进肿瘤的发生、发展^[17]。本研究中,HR-HPV 阳性宫颈癌中 APOBEC3B mRNA 和蛋白表达升高,并与较差的临床病理特征相关,表明 APOBEC3B 参与 HR-HPV 阳性宫颈癌的疾病进展。分析其原因,高风险 HPV16 和 HPV18 编码的 E6 可在转录水平上调 APOBEC3B 的表达,APOBEC3B 通过促进成纤维细胞生长因子受体 3 等癌基因的激活型突变,诱导宫颈上皮细胞的恶性转化和恶性增殖^[18]。另外,HPV16、HPV18 感染的宫颈上皮细胞产生的 E6 蛋白可以通过直接结合宫颈癌细胞系 Caski 和 HeLa 中 APOBEC3B 基因的启动子,转录上调 APOBEC3B 的表达,APOBEC3B 能够降低 CCND1 基因启动子的甲基化水平,促进细胞周期素 D1 蛋白表达,增强癌细胞的增殖和克隆形成能力,导致肿瘤恶性进展^[19]。本研究中,APOBEC3B 的表达有助于评估 HR-HPV 阳性宫颈癌患者的预

后,提示 APOBEC3B 是新的评估 HR-HPV 阳性宫颈癌患者预后的标志物。分析其原因,宫颈上皮细胞中 APOBEC3B 的表达能够激活 DNA 损伤修复途径,不仅参与促进 HR-HPV 病毒复制的过程,还能降低癌细胞对放化疗治疗的敏感性,导致患者不良预后^[20]。研究表明,口腔鳞癌中 HPV 的感染能激活 APOBEC3B 的表达,上调 DNA 损伤修复通路中核苷酸切除修复基因 1 和乳腺癌易感基因 1 的表达,维持癌细胞在病毒感染状态下的过度增殖,导致患者不良预后^[20]。此外,HR-HPV 病毒蛋白 E6 和 E7 能够促进癌细胞中转移相关蛋白 1 的表达,激活核因子- κ B,核因子- κ B 结合 APOBEC3B 启动子,上调 APOBEC3B 的表达,增强宫颈癌细胞对顺铂化疗耐药性^[21]。

综上所述,HR-HPV 阳性宫颈癌患者中 HSPA5、APOBEC3B 在 mRNA 和蛋白水平均表达上调,特别是在 FIGO 分期 II A 期、淋巴结转移的患者中 HSPA5、APOBEC3B 蛋白阳性率更高,对 HR-HPV 阳性宫颈癌患者均发挥重要的肿瘤促进作用。FIGO 分期 II A 期、淋巴结转移、HSPA5 蛋白阳性、APOBEC3B 蛋白阳性是影响 HR-HPV 阳性宫颈癌患者预后的独立危险因素。通过检测 HR-HPV 阳性宫颈癌患者中 HSPA5、APOBEC3B 的表达有助于医生对患者的预后进行评估,指导临床进行相应的治疗及随访。本研究为单中心回顾性研究,这可能导致分析结果存在报告偏倚和回忆偏倚,有待今后设计多中心、前瞻性的临床研究,进一步分析 HSPA5、APOBEC3B 表达的临床意义。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] YU L, MAJERCIK V, ZHENG Z M. HPV16 and HPV18 genome structure, expression, and post-transcriptional regulation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4943-4952.

[3] ELFIKY A A. Prediction of the binding location between the nuclear inhibitor of DNA binding and differentiation 2 (ID2) and HSPA5[J]. Pathol Res Pract, 2024, 255(7): 1552-1567.

[4] 徐锦屏,王小捷,何丽梅,等. HSPA5 CD44v6 在子宫内膜癌的表达及临床价值[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(12): 912-915.

[5] 韩燕燕,郑旭,李翀. 消岩汤通过 HSPA5 逆转肺腺癌耐药的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(6): 170-173.

[6] ZONG C, ZHANG Z, GAO L, et al. APOBEC3B coordinates R-loop to promote replication stress and sensitize cancer cells to ATR/Chk1 inhibitors[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(6): 348-356.

[7] MAO Y, LV M, ZHANG Y, et al. APOBEC3B expression and its prognostic potential in breast cancer[J]. Oncol

Lett, 2020, 19(4): 3205-3214.

[8] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.

[9] BEDELL S L, GOLDSTEIN L S, GOLDSTEIN A R, et al. Cervical cancer screening: past, present, and future[J]. Sex Med Rev, 2020, 8(1): 28-37.

[10] FUKAWA M, SHIRAI R, TORII T, et al. Extracellular HSPA5 is autocrinally involved in the regulation of neuronal process elongation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 664(8): 50-58.

[11] LUO X, YAO J, NIE P, et al. FOXM1 promotes invasion and migration of colorectal cancer cells partially dependent on HSPA5 transactivation[J]. Oncotarget, 2016, 7(18): 26480-26495.

[12] MARTÍNEZ-PUENTE D H, PÉREZ-TRUJILLO J J, GU TIÉRREZ-PUENTE Y, et al. Targeting HPV-16 antigens to the endoplasmic reticulum induces an endoplasmic reticulum stress response[J]. Cell Stress Chaperones, 2019, 24(1): 149-158.

[13] AJIRO M, ZHENG Z M. E6, E7, a novel splice isoform protein of human papillomavirus 16, stabilizes viral E6 and E7 oncoproteins via HSP90 and GRP78[J]. mBio, 2015, 6(1): e02068-14.

[14] LIU Z, LIU G, HA D P, et al. ER chaperone GRP78/BiP translocates to the nucleus under stress and acts as a transcriptional regulator[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(31): 1991-1998.

[15] ZHANG C, LIU Q, ZHOU Y, et al. HSPA5 could be a prognostic biomarker correlated with immune infiltration in breast cancer[J]. Dis Markers, 2022, 20(2): 7177-7192.

[16] WANG Y, LIU Y, WANG C, et al. EP300 promotes ferroptosis via HSPA5 acetylation in pancreatic cancer[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 15004-15011.

[17] YANG X, DAI J, YAO S, et al. APOBEC3B: future direction of liver cancer research[J]. Front Oncol, 2022, 12(4): 9961-9975.

[18] HE L, YANG B, JIAN D, et al. Prognostic value of HPV E6 and APOBEC3B in upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. Dis Markers, 2022, 20(2): 2147-2154.

[19] FAN Q, HUANG T, SUN X, et al. HPV-16/18 E6-induced APOBEC3B expression associates with proliferation of cervical cancer cells and hypomethylation of Cyclin D1[J]. Mol Carcinog, 2021, 60(5): 313-330.

[20] KONO T, HOOVER P, POROPATICH K, et al. Activation of DNA damage repair factors in HPV positive oropharyngeal cancers[J]. Virology, 2020, 547(8): 27-34.

[21] JIA Q P, YAN C Y, ZHENG X R, et al. Upregulation of MTA1 expression by human papillomavirus infection promotes CDDP resistance in cervical cancer cells via modulation of NF- κ B/APOBEC3B cascade[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 83(4): 625-637.