

• 论 著 •

PRMT5 及 ASF1B 在宫颈癌组织中的表达及临床意义*

李业盛¹, 孙 斌¹, 刘 皓², 谭学贤^{1△}

广州医科大学附属第三医院: 1. 病理科; 2. 妇科, 广东广州 510150

摘要:目的 探讨宫颈癌组织中蛋白精氨酸甲基转移酶 5 (PRMT5)、组蛋白伴侣抗沉默功能蛋白 1B (ASF1B) 的表达及其与临床预后的关系。方法 选择 2018 年 1 月至 2019 年 1 月该院收治的 96 例宫颈癌患者作为研究对象。采用免疫组织化学法检测癌组织和癌旁组织中 PRMT5、ASF1B 蛋白表达, Spearman 秩相关分析癌组织中 PRMT5 与 ASF1B 蛋白表达的相关性。比较不同临床病理参数患者癌组织中 PRMT5、ASF1B 蛋白表达差异, Kaplan-Meier 生存曲线分析 PRMT5、ASF1B 蛋白表达与预后的关系, 单因素及多因素 COX 比例风险回归分析影响宫颈癌预后的因素。结果 宫颈癌组织中 PRMT5 及 ASF1B 蛋白阳性率高于癌旁组织, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。宫颈癌组织中 PRMT5 与 ASF1B 蛋白表达呈显著正相关 ($r = 0.712, P < 0.001$)。国际妇产科联盟 (FIGO) 分期 I B2~II A 期、伴淋巴结转移患者癌组织中 PRMT5、ASF1B 蛋白阳性率分别高于 FIGO 分期 I A~I B1 期、无淋巴结转移患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。PRMT5 阳性及阴性表达组、ASF1B 阳性及阴性表达组患者的 3 年总生存率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); PRMT5 阳性表达组 3 年无进展生存率低于 PRMT5 阴性表达组, ASF1B 阳性表达组 3 年无进展生存率低于 ASF1B 阴性表达组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。FIGO 分期 I B2~II A 期、淋巴结转移及 PRMT5、ASF1B 阳性表达均是影响宫颈癌患者无进展生存率及预后的独立危险因素。结论 宫颈癌组织中 PRMT5、ASF1B 表达升高, 二者与 FIGO 分期、淋巴结转移有关, 可作为宫颈癌预后相关肿瘤标志物。

关键词: 宫颈癌; 蛋白精氨酸甲基转移酶 5; 组蛋白伴侣抗沉默功能蛋白 1B; 预后; 肿瘤标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.006

中图法分类号: R737.33

文章编号: 1673-4130(2023)19-2331-06

文献标志码: A

Expression and clinical significance of PRMT5 and ASF1B in cervical cancer*

LI Yesheng¹, SUN Bin¹, LIU Hao², TAN Xuexian^{1△}

1. Department of Pathology; 2. Department of Gynecology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510150, China

Abstract: Objective To investigate the protein expression of arginine methyltransferase 5 (PRMT5) and histone chaperone anti silencing function 1B (ASF1B) in cervical cancer and their relationship with clinical prognosis. **Methods** Totally 96 patients with cervical cancer diagnosed and treated in the hospital from January 2018 to January 2019 were selected as the subjects. Immunohistochemistry was used to detect the expression of PRMT5 and ASF1B proteins in cancer tissues and adjacent tissues and Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between PRMT5 and ASF1B protein expression in cancer tissues. The expression of PRMT5 and ASF1B proteins in cancer tissues of patients with different clinical and pathological parameters was compared. In addition, Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between PRMT5, ASF1B protein expression and prognosis. Univariate and multivariate COX proportional hazard regression analysis were used to analyze the factors influencing affecting the prognosis of cervical cancer. **Results** The positive rates of PRMT5 and ASF1B protein in cervical cancer tissues were higher than that in adjacent tissues, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was a significant positive correlation between PRMT5 and ASF1B protein expression in cervical cancer tissues ($r = 0.712, P < 0.001$). The positive rates of PRMT5 and ASF1B protein in cancer tissues of patients with FIGO stage I B2-II A and lymph node metastasis were significantly higher than those of patients with FIGO stage I A-I B1 and with-

* 基金项目: 广东省医学科研基金项目 (A2019061)。

作者简介: 李业盛, 男, 技师, 主要从事妇科肿瘤研究。△ 通信作者, E-mail: xuexiantan@163.com。

out lymph node metastasis, respectively ($P < 0.05$). There was no significant difference in 3-year overall survival rate between PRMT5 positive and negative expression groups, as well as ASF1B positive and negative expression groups ($P > 0.05$). The 3-year progression-free survival rate of PRMT5 positive expression group was lower than that of PRMT5 negative expression group, and the 3-year progression-free survival rate of ASF1B positive expression group was lower than that of ASF1B negative expression group, with statistical significance ($P < 0.001$). FIGO stage I B2—II A, lymph node metastasis, PRMT5, ASF1B positive expression were all independent risk factors affecting 3-year progression-free survival rate and prognosis of cervical cancer patients. **Conclusion** The expression of PRMT5 and ASF1B increases in cervical cancer tissues, which are related to FIGO stage and lymph node metastasis, and could be used as tumor markers related to the prognosis of cervical cancer.

Key words: cervical cancer; protein arginine methyltransferase 5; histone chaperone anti silencing functional protein 1B; prognosis; tumor markers

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤,全球每年新发病例达 52.9 万例,死亡达 27.5 万例^[1]。宫颈癌的治疗包括手术、放化疗等,但晚期患者目前缺乏有效治疗手段,死亡率较高^[2]。蛋白精氨酸甲基转移酶 5 (PRMT5)属于甲基转移酶家族成员,参与催化甲基转移到精氨酸,能够甲基化修饰组蛋白、转录延伸因子和肿瘤抑制因子 p53 等多种靶蛋白^[3]。LIU 等^[4]研究发现,胃癌中 PRMT5 作为一种促癌因子,通过抑制磷酸酶张力蛋白同源物基因的表达,促进肿瘤侵袭和转移。组蛋白伴侣抗沉默功能蛋白 1B (ASF1B)属于 H3/H4 组蛋白伴侣家族成员,是细胞周期调节酶的底物,参与调节染色质核小体结构,与胰腺癌等恶性肿瘤的发生发展密切相关^[5-6]。本研究通过检测宫颈癌组织中 PRMT5、ASF1B 蛋白表达,分析二者与宫颈癌临床病理特征及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2019 年 1 月在本院就诊的 96 例宫颈癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)均行宫颈癌根治手术治疗,经术后病理确诊为宫颈癌;(2)临床病理资料完整;(3)首次诊治,术前未接受放化疗等。排除标准:(1)重度肝、肾功能障碍;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)失访或随访结局不明确;(4)术前半年有心脑血管疾病病史。96 例宫颈癌患者年龄 21~79 岁,平均(53.27 ± 6.31)岁;参考国际妇产科联盟(FIGO)分期标准进行肿瘤分期^[7]:I A~I B1 期 66 例,I B2~II A 期 30 例;肿瘤最大径: <4 cm 者 72 例, ≥ 4 cm 者 24 例;肿瘤浸润深度: $<1/2$ 全层 77 例, $\geq 1/2$ 全层 19 例;肿瘤分化程度:低分化 37 例,中分化 33 例,高分化 26 例;病理类型:鳞癌 75 例,腺癌 21 例;淋巴结转移 23 例;人乳头瘤病毒(HPV)感染阳性 76 例。本研究经过医院伦理委员会审核通过,所有患者及家属对本研究知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学(免疫组化)染色及结果判定 取宫颈癌及癌旁组织(距肿瘤组织 >3 cm)样本,经常规 10%中性甲醛固定,梯度脱水后,组织包埋后常规进行免疫组化染色。步骤包括:二甲苯脱蜡 2 次,每次 10 min,梯度乙醇水化(100%、95%、70%、50%,每次 5 min),柠檬酸盐抗原热修复(微波炉法,100 °C 10 min),3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶 15 min,3%羊血清封闭 2 h。一抗 4 °C 孵育过夜(兔抗人 PRMT5、ASF1B 抗体购自美国 Abcam 公司,货号:ab151321、ab235358,稀释比例均为 1:100),辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗室温孵育 2 h,DAB 显色后苏木素复染,梯度乙醇脱水(50%、70%、95%、100%,每次 5 min),中性树脂固定,镜下观察染色情况。结果判定:免疫组化评分为阳性细胞数评分乘以染色强度评分。阳性细胞数评分:阳性细胞比例 $\leq 5\%$ 为 0 分, $5\% <$ 阳性比例 $<25\%$ 为 1 分, $25\% \leq$ 阳性比例 $<50\%$ 为 2 分, $50\% \leq$ 阳性比例 $<75\%$ 为 3 分,阳性比例 $\geq 75\%$ 为 4 分。染色强度评分:无色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。免疫组化评分^[8]:0~4 分为阴性,5~12 分阳性。根据免疫组化评分将宫颈癌患者分为阳性表达组和阴性表达组。

1.2.2 随访 所有患者出院后每 6 个月进行电话或门诊随访,随访内容主要包括收集患者的术后恢复情况、肿瘤复发进展及生存情况等。门诊复查项目主要包括:常规妇科检查、液基薄层细胞检测(TCT)、HPV 筛查、盆腔超声检查及盆腔核磁共振检查等。随访截止时间为 2022 年 2 月 1 日。计算患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。PFS 定义为自宫颈癌确诊时间至术后复发或转移的时间,OS 定义为自宫颈癌确诊时间到死亡的时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。Spearman 秩相关分析宫颈癌组织中

PRMT5 与 ASF1B 蛋白表达的相关性。生存分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线,生存预后差异比较采用 Log-rank 检验。单因素及多因素 COX 比例风险回归分析影响宫颈癌患者预后的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 宫颈癌组织及癌旁组织中 PRMT5 及 ASF1B 蛋白表达 免疫组化结果显示,PRMT5、ASF1B 定位于细胞膜和细胞质,棕黄色染色。宫颈癌组织中 PRMT5 蛋白阳性率[75%(66/96)]明显高于癌旁组织[12.50%(12/96)],差异有统计学意义($\chi^2 = 7.714, P = 0.005$)。宫颈癌组织中 ASF1B 蛋白阳性率[70.83%(68/96)]明显高于癌旁组织[10.42%(10/96)],差异有统计学意义($\chi^2 = 8.526, P = 0.004$)。见图 1。Spearman 秩相关分析结果,宫颈癌组织中 PRMT5 与 ASF1B 蛋白表达呈正相关($r = 0.712, P < 0.001$)。

2.2 不同临床参数患者 PRMT5 及 ASF1B 蛋白表达比较 FIGO 分期 I B2~II A 期、伴淋巴结转移患者癌组织 PRMT5、ASF1B 蛋白阳性率分别高于 FIGO 分期 I A~I B1 期、无淋巴结转移患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同年龄、病理类型、肿瘤最大径、肿瘤浸润深度、HPV 感染和肿瘤分化程度患者癌组织 PRMT5、ASF1B 蛋白阳性率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 宫颈癌组织中 PRMT5、ASF1B 蛋白表达与预后的关系 96 例患者随访过程中,失访 2 例,失访率 2.08%(2/90),死亡 10 例,复发 18 例,3 年总生存率和 3 年无进展生存率分别为 89.58%(86/96)、

81.25%(78/96)。PRMT5 阳性表达组及阴性表达组患者的 3 年总生存率分别为 87.88%(58/66)、93.33%(28/30),差异无统计学意义($\chi^2 = 1.386, P = 0.247$)。PRMT5 阳性及阴性表达组患者的 3 年无进展生存率分别为 77.27%(51/66)、90.00%(27/30),PRMT5 阳性表达组 3 年无进展生存率明显低于 PRMT5 阴性表达组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.386, P < 0.001$)。

ASF1B 阳性及阴性表达组患者的 3 年总生存率分别为 88.24%(60/68)、92.86%(26/28),差异无统计学意义($\chi^2 = 1.587, P = 0.189$)。ASF1B 阳性及阴性表达组患者的 3 年无进展生存率分别为 76.47%(52/68)、92.86%(26/28),ASF1B 阳性表达组 3 年无进展生存率明显低于 ASF1B 阴性表达组,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.117, P < 0.001$)。见图 2。

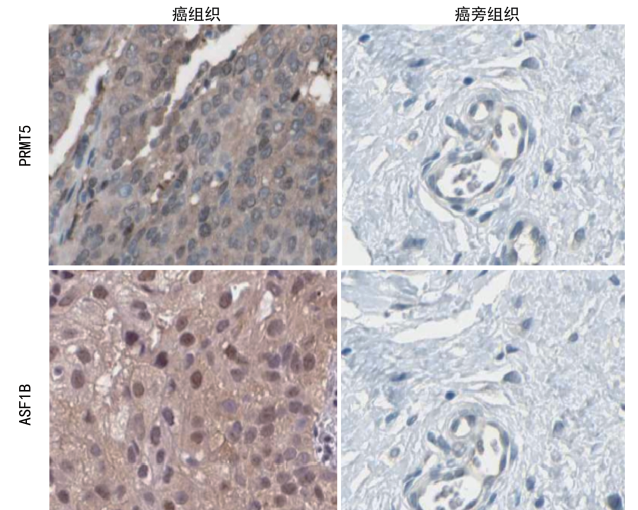


图 1 宫颈癌组织及癌旁组织中 PRMT5 及 ASF1B 蛋白表达(200×)

表 1 不同临床病理参数患者 PRMT5、ASF1B 表达比较[n(%)]

参数	n	PRMT5 阳性	χ^2	P	ASF1B 阳性	χ^2	P
年龄(岁)			1.247	0.264		0.576	0.448
<55	56	36(64.29)			38(67.86)		
≥55	40	30(75.00)			30(75.00)		
病理类型			0.693	0.405		0.343	0.541
鳞癌	75	50(66.67)			52(69.33)		
腺癌	21	16(76.19)			16(76.19)		
肿瘤最大径(cm)			3.168	0.075		1.076	0.300
<4	72	46(63.89)			49(68.06)		
≥4	24	20(83.33)			19(79.17)		
肿瘤浸润深度			1.147	0.282		2.052	0.152
<1/2 全层	77	51(66.23)			52(67.52)		
≥1/2 全层	19	15(78.95)			16(84.21)		
FIGO 分期			6.420	0.011		5.295	0.021
I A~I B1 期	66	40(60.61)			42(63.64)		

续表 1 不同临床病理参数患者 PRMT5、ASF1B 表达比较[n(%)]

参数	n	PRMT5 阳性	χ^2	P	ASF1B 阳性	χ^2	P
I B2~II A 期	30	26(86.67)			26(86.67)		
肿瘤分化程度			0.317	0.853		0.750	0.687
高分化	26	19(73.08)			20(76.92)		
中分化	33	22(66.67)			22(66.67)		
低分化	37	25(67.57)			26(70.27)		
HPV 感染			0.900	0.343		0.416	0.519
阳性	76	54(71.05)			55(72.37)		
阴性	20	12(60.00)			13(65.00)		
淋巴结转移			4.667	0.031		6.135	0.013
无	73	46(63.01)			47(64.38)		
有	23	20(86.96)			21(91.30)		

2.4 宫颈癌患者预后的 COX 比例风险回归分析 以患者是否发生肿瘤进展作为因变量(赋值:0=进展,1=无进展,t=无进展生存期),单因素 COX 比例风险回归分析结果显示,FIGO 分期、淋巴结转移,以及 PRMT5、ASF1B 阳性是影响宫颈癌无进展生存预后的因素($P<0.05$)。将单因素分析中差异有统计

学意义的因素($P<0.05$)纳入多因素 COX 比例风险回归分析。结果显示,FIGO 分期 I B2~II A 期、淋巴结转移、PRMT5 阳性、ASF1B 阳性是影响宫颈癌患者无进展生存预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2、3。

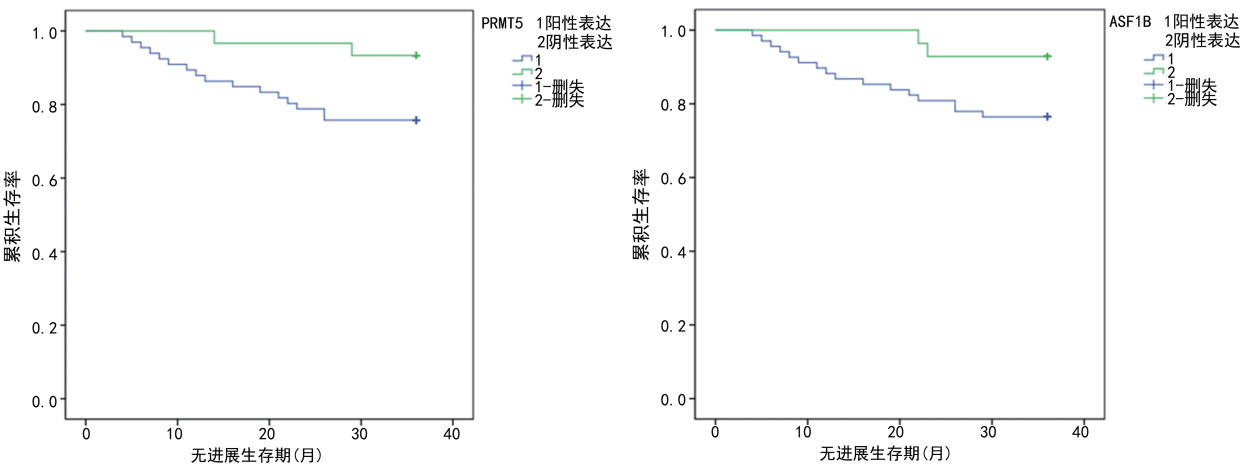


图 2 宫颈癌组织 PRMT5、ASF1B 蛋白表达与患者预后的关系

表 2 宫颈癌患者无进展生存的单因素 COX 比例风险回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	≥ 55 岁=0 < 55 岁=1	0.284	0.173	2.695	0.152	1.328	0.946~1.865
性别	男=0 女=1	0.145	0.106	1.871	0.359	1.156	0.939~1.423
肿瘤最大径	≥ 4 cm=1 < 4 cm=1	0.382	0.256	2.227	0.197	1.465	0.887~2.420
肿瘤浸润深度	$\geq 1/2$ 全层=0 $< 1/2$ 全层=1	0.374	0.221	2.863	0.059	1.454	0.943~2.242
肿瘤分化程度	低分化=0 中/高分化=1	0.146	0.133	1.205	0.407	1.157	0.892~1.502

续表 2 宫颈癌患者无进展生存的单因素 COX 比例风险回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
HPV 感染	有=0	0.132	0.095	1.931	0.326	1.141	0.947~1.375
	无=1						
病理类型	鳞癌=0	0.338	0.245	1.903	0.351	1.402	0.182~3.769
	腺癌=1						
FIGO 分期	I B2~II A 期=0	0.338	0.097	12.142	<0.001	1.403	1.159~1.696
	I A~I B1 期=1						
淋巴结转移	有=0	0.381	0.101	14.230	<0.001	1.464	1.201~1.784
	无=1						
PRMT5	阳性=1	0.479	0.156	9.428	<0.001	1.614	1.189~2.192
	阴性=0						
ASF1B	阳性=1	0.467	0.149	9.823	<0.001	1.595	1.191~2.136
	阴性=0						

表 3 宫颈癌患者无进展生存的多因素 COX 比例风险回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
FIGO 分期 I B2~II A 期	0.458	0.132	12.039	<0.001	1.581	1.221~2.048
淋巴结转移	0.373	0.119	9.825	<0.001	1.452	1.150~1.834
PRMT5 阳性	0.480	0.156	9.467	<0.001	1.616	1.190~2.194
ASF1B 阳性	0.389	0.130	8.954	<0.001	1.476	1.144~1.904

3 讨 论

宫颈癌是我国女性常见的恶性肿瘤之一^[9]。目前宫颈癌的治疗主要包括手术、放疗及铂类药物化疗,但仍有部分患者会发生肿瘤复发或转移。因此,深入研究宫颈癌的分子机制,寻找预后生物标志物,对于宫颈癌个体化治疗具有重要的临床价值。

PRMT5 属于 II 型精氨酸甲基转移酶,参与包括细胞代谢、增殖、染色质重塑、细胞周期进展和细胞信号转导等细胞过程。PRMT5 与人类恶性肿瘤的发生和发展有关。ZHANG 等^[10]报道,PRMT5 通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/Akt 信号通路促进肺癌细胞增殖,导致患者不良预后。本研究结果发现,宫颈癌组织中 PRMT5 表达升高,并与 FIGO 分期、淋巴结转移有关,表明 PRMT5 表达升高促进宫颈癌的发生发展。KTYUKOV 等^[11]报道,肿瘤中甲基硫腺苷磷酸化酶的缺失促进 PRMT5 的表达,细胞内甲硫腺苷水平增加,促进肿瘤细胞代谢及过度增殖。QIN 等^[12]研究显示,胰腺癌中 PRMT5 的过度表达抑制 E3 泛素连接酶含 F-box/WD 重复序列的蛋白 7 的表达,导致 c-Myc 蛋白稳定性增加,c-Myc 促进肿瘤无氧糖酵解,从而导致肿瘤细胞过度增殖。本研究中,PRMT5 阳性表达宫颈癌患者预后较差,提示检测癌组织中 PRMT5 的表达有助于评估宫颈癌患者的临床预后,这可能与 PRMT5 的表达促进肿瘤耐药性形成有关。研究表明,PRMT5 的表达升高能够促进微管去稳蛋白 2 的表达,增强肿瘤对紫杉醇等化疗药物的抵抗

性^[13]。JIANG 等^[14]发现,敲除宫颈癌肿瘤细胞中 PRMT5 的表达可以直接增强 T 细胞中干扰素- γ 、颗粒酶 B 的表达,降低 T 细胞程序性死亡因子 1 配体的表达,抑制宫颈癌移植肿瘤模型中的肿瘤生长。因此,PRMT5 可能是宫颈癌治疗的潜在靶点。

ASF1B 是组蛋白 H3/H4 的分子伴侣,参与 DNA 复制,修复及转录调控,在细胞周期进程调节中发挥重要的功能。近年来研究发现,ASF1B 参与乳腺癌,甲状腺癌等恶性肿瘤的发生和发展过程,因其与肿瘤患者不良预后有关^[5,15]。本研究中,宫颈癌中 ASF1B 表达升高,并与 FIGO 分期、淋巴结转移有关,表明 ASF1B 表达升高促进宫颈癌的发生发展。ASF1B 表达升高与转录后调控异常有关。SHI 等^[16]研究显示,肿瘤中 miR-767-3p 表达显著下调,导致其不能结合及降解 ASF1B mRNA,使 ASF1B 蛋白表达升高。ASF1B 的表达升高能够通过促进肿瘤的增殖和侵袭转移能力,促进肿瘤进展。有研究发现,在宫颈癌 Hela 细胞中,ASF1B 能与细胞周期蛋白依赖性激酶 9 结合形成复合物,并增强其稳定性,导致肿瘤细胞的过度增殖^[17]。WANG 等^[18]报道,肺癌中 ASF1B 的表达上调诱导 Snail 等转录因子的表达,促进肿瘤细胞上皮间充质转化的发生,导致肿瘤的侵袭及转移。

本研究中,ASF1B 阳性表达宫颈癌患者预后较差,提示检测 ASF1B 有助于评估宫颈癌患者的临床预后。其原因可能与 ASF1B 表达升高促进肿瘤细胞

化疗耐药性有关。KIM 等^[19]报道发现,胰腺癌中 ASF1B 的过度表达抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 和 9 的激活,进而抑制细胞凋亡的发生,促进顺铂等化疗药物耐药性的形成。因此,ASF1B 可能是宫颈癌潜在预后相关生物标志物和新的治疗靶点。

此外,本研究还发现,宫颈癌中 PRMT5 与 ASF1B 蛋白表达呈正相关,提示二者可能共同参与促进宫颈癌的肿瘤进展。原因可能是二者共同参与调控抑癌基因 p53 的表达。既往研究显示,PRMT5 通过抑制 p53 基因翻译起始因子结合 p53 基因启动子,抑制 p53 基因的表达,而 ASF1B 能够结合并降低 p53 蛋白的稳定性,消除 p53 介导的肿瘤抑制效应^[18,20]。因此,宫颈癌中 PRMT5、ASF1B 可能协同促进宫颈癌的肿瘤进展。

综上所述,宫颈癌中 PRMT5、ASF1B 表达升高,二者与宫颈癌 FIGO 分期、淋巴结转移相关,参与宫颈癌肿瘤的发生发展。PRMT5 阳性、ASF1B 阳性是影响宫颈癌患者无进展生存预后的独立危险因素,有助于辅助临床医师对宫颈癌患者的临床预后进行评估。针对宫颈癌高危患者,建议予以积极治疗及随访,以改善患者的临床预后。但本研究也存在一定的局限性:首先,本研究以癌旁组织为对照,未纳入健康者及宫颈炎患者作为良性对照,结果可能存在一定的偏倚,有待今后设计严谨的临床实验进一步验证本研究结论;其次,本研究未能对 PRMT5、ASF1B 在宫颈癌中的具体作用机制进行探索,有待今后进行深入的基础实验研究。

参考文献

- [1] COHEN P A, JHINGRAN A, OAKNIN A, et al. Cervical cancer[J]. *Lancet*, 2019, 393(10167): 169-182.
- [2] ARBYN M, WEIDERPASS E, BRUNI L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(2): 191-203.
- [3] KIM H, RONAI Z A. PRMT5 function and targeting in cancer[J]. *Cell Stress*, 2020, 4(8): 199-215.
- [4] LIU M, YAO B, GUI T, et al. PRMT5-dependent transcriptional repression of c-Myc target genes promotes gastric cancer progression[J]. *Theranostics*, 2020, 10(10): 4437-4452.
- [5] HU X, ZHU H, ZHANG X, et al. Comprehensive analysis of pan-cancer reveals potential of ASF1B as a prognostic and immunological biomarker[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(19): 6897-6916.
- [6] ZHANG M, ZHANG L, ZHOU M, et al. Anti-silencing function 1B promotes the progression of pancreatic cancer by activating c-Myc[J]. *Int J Oncol*, 2023, 62(1): 247-256.
- [7] MATSUO K, MACHIDA H, MANDELBAUM R S, et al. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(1): 87-93.
- [8] SANTIN A D, DENG W, FRUMOVITZ M, et al. Phase II evaluation of nivolumab in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer (NCT02257528/NRG-GY002)[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(1): 161-166.
- [9] 李道娟, 师金, 靳晶, 等. 宫颈癌的流行病学趋势[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(9): 912-916.
- [10] ZHANG S, MA Y, HU X, et al. Targeting PRMT5/Akt signalling axis prevents human lung cancer cell growth[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2): 1333-1342.
- [11] KTYUKOV G V, WILSON F H, RUTH J R, et al. MTAP deletion confers enhanced dependency on the PRMT5 arginine methyltransferase in cancer cells[J]. *Science*, 2016, 351(6278): 1214-1218.
- [12] QIN Y, HU Q, XU J, et al. PRMT5 enhances tumorigenicity and glycolysis in pancreatic cancer via the FBW7/cMyc axis[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 30-39.
- [13] MUELLER H S, FOWLER C E, DALIN S, et al. Acquired resistance to PRMT5 inhibition induces concomitant collateral sensitivity to paclitaxel[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(34): 567-574.
- [14] JIANG Y, YUAN Y, CHEN M, et al. PRMT5 disruption drives antitumor immunity in cervical cancer by reprogramming T cell-mediated response and regulating PD-L1 expression[J]. *Theranostics*, 2021, 11(18): 9162-9176.
- [15] MA J, HAN W, LU K. Comprehensive pan-cancer analysis and the regulatory mechanism of ASF1B, a gene associated with thyroid cancer prognosis in the tumor micro-environment[J]. *Front Oncol*, 2021, 11(8): 7117-7126.
- [16] SHI X, XU X, SHI N, et al. miR-767-3p suppresses melanoma progression by inhibiting ASF1B expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 627(9): 60-67.
- [17] LIU X, SONG J, ZHANG Y, et al. ASF1B promotes cervical cancer progression through stabilization of CDK9[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 705-716.
- [18] WANG W, XIAO L, PAN D, et al. ASF1B enhances migration and invasion of lung cancers cell via regulating the p53-mediated epithelial-mesenchymal transformation (EMT) signaling pathway[J]. *Neoplasia*, 2022, 69(2): 361-369.
- [19] KIM J H, YOUN Y, LEE J C, et al. Downregulation of ASF1B inhibits tumor progression and enhances efficacy of cisplatin in pancreatic cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2022, 34(4): 647-659.
- [20] SCOUMANNE A, ZHANG J, CHEN X. PRMT5 is required for cell-cycle progression and p53 tumor suppressor function[J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(15): 4965-4976.