

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 04. 003

宫颈癌组织中 CCCH 型锌指蛋白 13、着丝粒蛋白 H 的表达及临床意义^{*}

程 思,伍雯莹[△],胡 静

湖北理工学院附属妇幼保健院妇女保健科,湖北黄石 435000

摘 要:**目的** 探讨宫颈癌组织中 CCCH 型锌指蛋白 13(ZC3H13)、着丝粒蛋白 H(CENPH)的表达及临床意义。**方法** 收集 2016 年 2 月至 2018 年 2 月该院收治的 302 例宫颈癌患者作为研究对象。采用实时荧光定量 PCR 和免疫组织化学染色检测宫颈癌、癌旁组织中 ZC3H13、CENPH mRNA 和蛋白表达。分析 ZC3H13 mRNA 表达水平与 CENPH mRNA 表达水平的相关性。分析 ZC3H13、CENPH 表达与临床病理特征的关系。采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行不同 ZC3H13、CENPH 表达情况患者生存情况的比较。采用多因素 Cox 回归分析宫颈癌患者预后的影响因素。**结果** 与宫颈癌患者癌旁组织(1.18 ± 0.25 、 1.03 ± 0.20)相比,癌组织 ZC3H13 mRNA(3.34 ± 0.46)、CENPH mRNA(3.03 ± 0.51)表达水平较高,差异均有统计学意义($t=71.697$ 、 63.445 , $P<0.05$)。与宫颈癌患者癌旁组织[6.62% ($20/302$)、 5.96% ($18/302$)]相比,癌组织 ZC3H13 [70.20% ($212/302$)],CENPH [66.89% ($202/302$)]阳性率较高,差异均有统计学意义($\chi^2=257.993$ 、 246.403 , $P<0.05$)。宫颈癌中 ZC3H13 mRNA 表达水平与 CENPH mRNA 表达水平呈正相关($r=0.775$, $P<0.001$)。FIGO 分期ⅡA 期、低分化、淋巴结转移的宫颈癌患者癌组织 ZC3H13、CENPH 阳性率明显高于 FIGO 分期ⅠA~ⅠB 期、中高分化、无淋巴结转移的患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ZC3H13 阳性患者与 ZC3H13 阴性患者的生存曲线比较,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=9.785$, $P=0.002$);CENPH 阳性患者与 CENPH 阴性患者的生存曲线比较,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=7.309$, $P=0.007$)。FIGO 分期、淋巴结转移、分化程度及宫颈癌组织中 ZC3H13、CENPH 是宫颈癌患者预后的影响因素($P<0.05$)。**结论** 宫颈癌 ZC3H13、CENPH 表达水平升高,且参与宫颈癌的发展,是影响宫颈癌预后的因素。

关键词:宫颈癌; CCCH 型锌指蛋白 13; 着丝粒蛋白 H; 生存曲线; 生存率

中图法分类号:R737.33;R730.43

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)04-0445-07

Expression of CCCH-type zinc finger protein 13 and centromere protein H in cervical cancer tissues and their clinical significance^{*}

CHENG Si, WU Wenying[△], HU Jing

Department of Women's Health, Affiliated Maternity and Children's Health Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi, Hubei 435000, China

Abstract:**Objective** To investigate the expression and clinical significance of CCCH-type zinc finger protein 13 (ZC3H13) and centromere protein H (CENPH) in cervical cancer tissues. **Methods** A total of 302 cervical cancer patients admitted to the hospital from February 2016 to February 2018 were included as research subjects. Real-time quantitative PCR and immunohistochemical staining were used to detect the mRNA and protein expression of ZC3H13 and CENPH in cervical cancer and adjacent tissues. The relationship between the expression levels of ZC3H13 mRNA and CENPH mRNA was analyzed. Additionally, the correlation between the expression of ZC3H13, CENPH and clinical pathological features was evaluated. Kaplan-Meier survival curves were used to compare the survival outcomes of patients with different expression levels of ZC3H13 and CENPH. Multivariate Cox regression analysis was performed to identify the prognostic factors affecting the survival of cervical cancer patients. **Results** Compared with adjacent tissues (1.18 ± 0.25 , 1.03 ± 0.20), the expression levels of ZC3H13 mRNA (3.34 ± 0.46) and CENPH mRNA (3.03 ± 0.51) in cancer tissues were significantly higher, with statistically significant differences ($t=71.697$, 63.445 , $P<0.05$). The positive rates of ZC3H13 [70.20% ($212/302$)] and CENPH [66.89% ($202/302$)] were also higher in cancer tissues compared with adjacent tissues [6.62% ($20/302$)], 5.96% ($18/302$), with statistically significant differences ($\chi^2=257.993$, 246.403 , $P<0.05$). The expression levels of ZC3H13 mRNA and CENPH

^{*} 基金项目:湖北省卫生健康委员会第三批联合基金项目(WJ2019H480)。

作者简介:程思,女,主治医师,主要从事妇科肿瘤方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:86138459@qq.com。

mRNA in cervical cancer were positively correlated ($r=0.775, P<0.001$). The positive rates of ZC3H13 and CENPH in cancer tissues were significantly higher in patients with FIGO stage II A, poorly differentiated tumors and lymph node metastasis compared with those with FIGO stage I A—I B, moderately to well-differentiated tumors and no lymph node metastasis, with statistically significant differences ($P<0.05$). There was a statistically significant difference in the survival curves between ZC3H13-positive and ZC3H13-negative patients (Log-rank $\chi^2=9.785, P=0.002$); similarly, there was a statistically significant difference in the survival curves between CENPH-positive and CENPH-negative patients (Log-rank $\chi^2=7.309, P=0.007$). FIGO stage, lymph node metastasis, degree of differentiation and the expression of ZC3H13 and CENPH in cervical cancer tissues were identified as prognostic factors for cervical cancer patients ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of ZC3H13 and CENPH elevate in cervical cancer, and both are involved in the disease progression, serving as factors that influence the prognosis of cervical cancer.

Key words: cervical cancer; CCCH-type zinc finger protein 13; centromere protein H; survival curve; survival rate

宫颈癌是全球女性最常见的妇科恶性肿瘤,每年新发病例 52 万例,死亡 26 万例^[1]。目前对于 I~II A 期的宫颈癌主要以手术治疗为主,但术后部分患者仍可发生复发及转移,导致不良预后^[2]。目前,用于宫颈癌预后评估的临床和病理学指标较多,包括国际妇产科联盟(FIGO)分期、肿瘤分化程度等,但宫颈癌的发生、发展涉及复杂的分子机制,采用临床病理特征结合分子标志物来评估宫颈癌患者的预后更加准确、有效。因此,寻找与宫颈癌预后相关的分子标志物已成为近年研究的热点和难点。CCCH 型锌指蛋白 13(ZC3H13)位于核旁斑中,参与构成 N6-甲基腺苷甲基转移酶复合物,其具有 RNA 结合及甲基化修饰活性,在个体发育、细胞增殖及分化中均发挥重要的调节作用。研究表明,ZC3H13 在卵巢癌^[3]、子宫内膜癌^[4]等妇科恶性肿瘤中表达异常,促进肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞的免疫浸润,肿瘤免疫逃逸及侵袭转移,是评估肿瘤患者免疫治疗疗效的标志物。着丝粒蛋白 H(CENPH)属于着丝粒蛋白家族成员,参与细胞有丝分裂过程中动粒的正确装配,维持细胞正常的有丝分裂及增殖过程^[5]。研究发现,肺腺癌中 CENPH 的表达升高,抑制肿瘤微环境中 CD8⁺T 淋巴细胞浸润,促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤转移,是预测患者预后不良的肿瘤标志物^[6]。目前 ZC3H13、CENPH 在宫颈癌患者中表达及意义尚不明确。本研究旨在分析宫颈癌中 ZC3H13、CENPH 的临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性研究。选择 2016 年 2 月至 2018 年 2 月本院收治的 302 例宫颈癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)均接受手术治疗,术后病理结果确诊为宫颈癌;(2)首次诊治;(3)入院期间病历资料和出院后随访资料均完整。排除标准:(1)既往有肿瘤治疗史;(2)已出现肿瘤远处转移或宫颈转移瘤;(3)一般情况差,不能耐受手术。患者年龄 30~79 岁,平均(52.3±9.2)岁;人乳头瘤病毒感染

203 例;鳞癌 210 例,腺癌 92 例;肿瘤最大径:≤4 cm 156 例,>4 cm 146 例;中高分化 190 例,低分化 112 例;FIGO 分期:I A~I B 期 202 例,II A 期 100 例;肌层浸润深度:<1/2 186 例,≥1/2 116 例;淋巴结转移 61 例,无淋巴结转移 241 例。本研究经本院医学伦理委员会审核批准通过(FVBJK2016003)。

1.2 仪器与试剂 显微镜购自日本日立公司,型号 SU3800。实时荧光定量 PCR 仪购自美国 ABI 公司,型号 ABI7500。实时荧光定量 PCR 试剂盒购自福州 PHYGENE 生物科技公司,货号 PH0120。引物的设计和合成由华大基因股份有限公司完成。ZC3H13 抗体购自深圳博奥森公司,货号 bs-18461R。CENPH 多克隆抗体购自美国赛默飞公司,货号 PA5-103490。免疫组织化学染色试剂盒购自北京弗瑞思生物科技有限公司,货号 PH1439。

1.3 方法

1.3.1 宫颈癌中 ZC3H13、CENPH mRNA 检测 取液氮中冻存的上述 302 例患者宫颈癌组织和癌旁组织,TRIzol 法提取总 RNA,反转录为 cDNA 后进行 qPCR 反应。引物序列 ZC3H13 正向:5'-TCTGAT-AGCACATCCCGAAGA-3';反向:5'-CAGCCAGT-TACGGCACTGT-3'。CENPH 正向:5'-GTGCCG-TAACTGGCTGAAGA-3';反向:5'-CCTTTACCA CGAGGTGAAGGG-3'。β-actin 正向:5'-AAAGGA GGTTTCACCAGAAGTG-3';反向:5'-CGCTTCG-GAGATTTGCTAGAC-3'。程序:94 ℃ 5 min,94 ℃ 30 s,60 ℃ 30 s,72 ℃ 30 s,35 个循环。体系:2×SYBR Green PCR Master Mix 10 μL,cDNA 2 μL,无酶水 7 μL,引物 1 μL。以 2^{-ΔΔCt} 法计算 ZC3H13、CENPH mRNA 的表达量。

1.3.2 宫颈癌中 ZC3H13、CENPH 检测 自病理科获取宫颈癌和癌旁组织病理切片,按常规步骤进行免疫组织化学染色。ZC3H13、CENPH 一抗稀释比均为 1:1 000。二氨基联苯胺显色 5 min,苏木精复染,分化液分化。脱水封固后 200 倍镜下镜检。分别进

行染色强度评分(0 分:无染色;1 分:浅黄色;2 分:棕褐色),阳性面积评分(0 分:<25%;1 分:25%~50%;2 分:>50%)。2 项评分的乘积<2 为阴性,≥2 为阳性。

1.3.3 随访 通过院内资料库查询患者的随访信息。查询随访时限为 5 年,复查项目包括妇科检查、盆腔超声、盆腔磁共振等。最后随访时间为 2023 年 3 月 1 日。肿瘤进展定义为宫颈癌患者发生复发、转移或宫颈癌肿瘤特异性死亡。随访终点为宫颈癌患者肿瘤进展或随访结束。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件分析数据。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关对 ZC3H13 mRNA 表达水平与 CENPH mRNA 表达水平的相关性进行分析。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同

ZC3H13、CENPH 表达宫颈癌患者的生存情况。采用 Cox 回归分析影响宫颈癌预后的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 宫颈癌组织中 ZC3H13、CENPH mRNA 和蛋白表达 与宫颈癌旁组织(1.18 ± 0.25 、 1.03 ± 0.20)相比,癌组织 ZC3H13 mRNA(3.34 ± 0.46)、CENPH mRNA(3.03 ± 0.51)表达水平升高,差异均有统计学意义($t = 71.697, 63.445, P < 0.05$)。ZC3H13、CENPH 染色位于细胞核。与宫颈癌旁组织[6.62%(20/302), 5.96%(18/302)]相比,癌组织 ZC3H13 [70.20%(212/302)]、CENPH [66.89%(202/302)]阳性率较高,差异均有统计学意义($\chi^2 = 257.993, 246.403, P < 0.05$)。见图 1。宫颈癌中 ZC3H13 mRNA 表达水平与 CENPH mRNA 表达水平呈正相关($r = 0.775, P < 0.001$)。

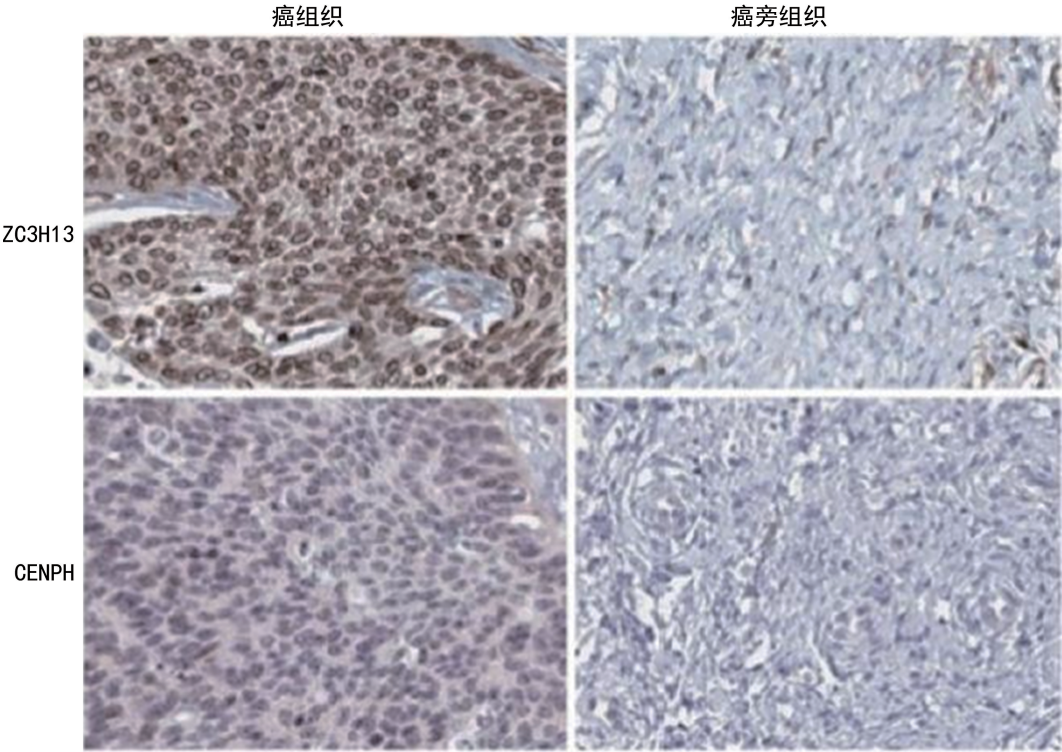


图 1 宫颈癌组织及癌旁组织中 ZC3H13、CENPH 表达(200×)

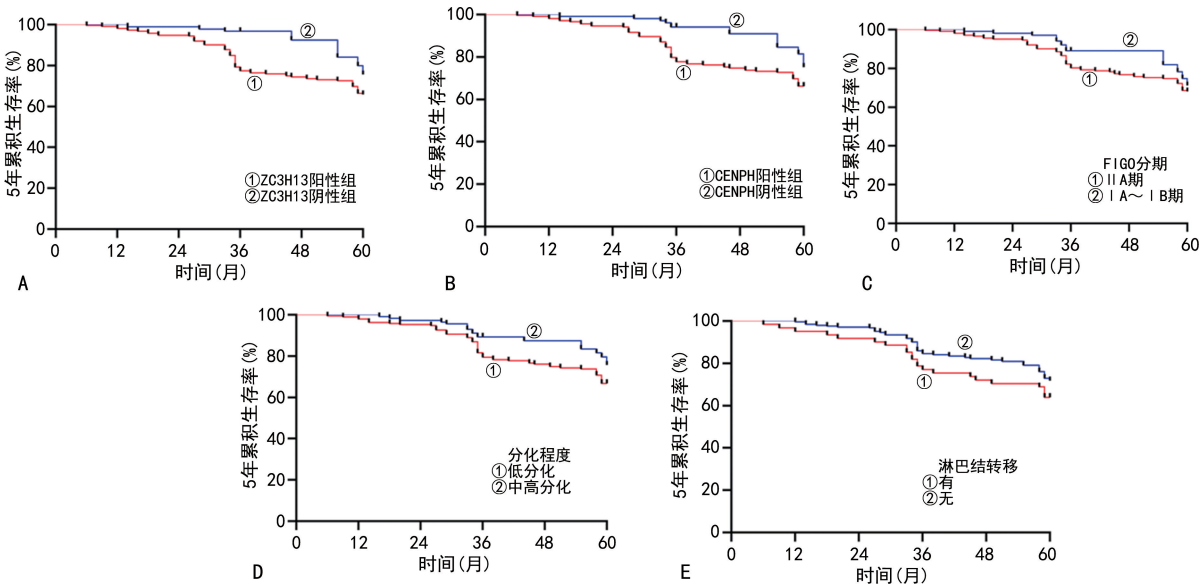
2.2 不同临床病理参数宫颈癌患者 ZC3H13、CENPH 表达情况比较 FIGO 分期 II A 期、低分化、淋巴结转移的宫颈癌患者癌组织 ZC3H13、CENPH 阳性率明显高于 FIGO 分期 I A~I B 期、中高分化、无淋巴结转移的宫颈癌患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 不同病理特征患者生存情况比较 本研究随访中,复发 31 例,转移 19 例,肿瘤相关死亡 30 例,5 年无进展生存率为 73.51%(222/302)。根据 ZC3H13、CENPH 的免疫组织化学染色结果将患者分别进行分组,ZC3H13 阳性组、阴性组 5 年无进展生存率分别为

66.04%(140/212)、91.11%(82/90)。CENPH 阳性组、阴性组 5 年无进展生存率分别为 66.34%(134/202)、88.00%(88/100)。ZC3H13 阳性组与 ZC3H13 阴性组的生存曲线比较,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 9.785, P = 0.002$);CENPH 阳性组与 CENPH 阴性组的生存曲线比较,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 7.309, P = 0.007$)。为判断表 1 中 $P < 0.05$ 的变量(FIGO 分期、淋巴结转移、分化程度)是否符合 PH 假定检验,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,结果显示,不同 FIGO 分期、淋巴结转移、分化程度宫颈癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线之间无交叉。见图 2。

表 1 不同临床病理参数宫颈癌患者 ZC3H13、CENPH 表达情况比较[n(%)]

项目	n	ZC3H13(n=212)			CENPH(n=202)		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
年龄(岁)			0.075	0.784		0.032	0.858
<50	144	100(69.44)			96(66.67)		
≥50	158	112(70.89)			106(67.09)		
人乳头瘤病毒感染			0.448	0.503		2.624	0.105
有	203	145(71.43)			142(69.95)		
无	99	67(67.68)			60(60.61)		
病理类型			0.498	0.480		1.452	0.228
鳞癌	210	150(71.43)			145(69.05)		
腺癌	92	62(67.39)			57(61.96)		
肿瘤最大径(cm)			0.145	0.704		0.108	0.742
≤4	156	108(69.23)			103(66.03)		
>4	146	104(71.23)			99(67.81)		
FIGO 分期			11.711	0.001		15.417	<0.001
I A~I B 期	202	129(63.86)			120(59.41)		
II A 期	100	83(83.00)			82(82.00)		
分化程度			12.140	<0.001		14.583	<0.001
中高分化	190	120(63.16)			112(58.95)		
低分化	112	92(82.14)			90(80.36)		
浸润深度			0.823	0.356		1.850	0.174
<1/2 肌层	186	127(68.28)			119(63.98)		
≥1/2 肌层	116	85(73.28)			83(71.55)		
淋巴结转移			14.565	<0.001		16.158	<0.001
有	61	55(90.16)			54(88.53)		
无	241	157(65.15)			148(61.41)		



注：A 为 ZC3H13 阳性组与阴性组患者的生存曲线；B 为 CENPH 阳性组与阴性组患者的生存曲线；C 为不同 FIGO 分期患者的生存曲线；D 为不同分化程度患者的生存曲线；E 为不同淋巴结转移情况患者的生存曲线。

图 2 不同病理特征患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

2.4 不同预后情况宫颈癌患者的临床资料及 ZC3H13、CENPH 表达情况比较 根据宫颈癌患者

是否出现肿瘤进展分为预后不良组(80 例)和预后良好组(222 例)。预后不良组 FIGO 分期ⅡA 期、低分化、淋巴结转移占比及 ZC3H13 阳性率、CENPH 阳性率高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同预后情况宫颈癌患者的临床资料及 ZC3H13、CENPH 表达情况比较[n(%)]

项目	<i>n</i>	预后不良组 (<i>n</i> =80)	预后良好组 (<i>n</i> =222)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)				1.172	0.279
<50	144	34(42.50)	110(49.55)		
≥50	158	46(57.50)	112(50.45)		
人乳头瘤病毒感染				2.991	0.084
有	203	60(75.00)	143(64.41)		
无	99	20(25.00)	79(35.59)		
病理类型				3.258	0.071
鳞癌	210	62(77.50)	148(66.67)		
腺癌	92	18(22.50)	74(33.33)		
肿瘤最大径(cm)				1.930	0.165
≤4	156	36(45.00)	120(54.05)		
>4	146	44(55.00)	102(45.95)		
FIGO 分期				86.213	<0.001
ⅠA~ⅠB 期	202	20(25.00)	182(81.98)		
ⅡA 期	100	60(75.00)	40(18.02)		
分化程度				58.497	<0.001
中高分化	190	22(27.50)	168(75.68)		
低分化	112	58(72.50)	54(24.32)		
浸润深度				1.312	0.252
<1/2 肌层	186	45(56.25)	141(63.51)		
≥1/2 肌层	116	35(43.75)	81(36.49)		
淋巴转移				59.963	<0.001
有	61	40(50.00)	21(9.46)		
无	241	40(50.00)	201(90.54)		
ZC3H13				15.572	<0.001
阳性	212	70(87.50)	142(63.96)		
阴性	90	10(12.50)	80(36.04)		
CENPH				18.422	<0.001
阳性	202	69(86.25)	133(59.91)		
阴性	100	11(13.75)	89(40.09)		

2.5 宫颈癌预后的影响因素分析 以宫颈癌患者无进展生存时间、预后为因变量(预后良好=0,预后不良=1),以表 2 中 $P<0.05$ 的变量,如分化程度(低分化=1,中高分化=0)、FIGO 分期(ⅡA 期=1,ⅠA~ⅠB 期=0)、淋巴结转移(转移=1,未转移=0)、ZC3H13(阳性=1,阴性=0)、CENPH(阳性=1,阴性=0)为自变量。多因素 Cox 回归分析发现,FIGO

分期、淋巴结转移、分化程度、ZC3H13、CENPH 是影响宫颈癌患者预后的因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 多因素 Cox 回归分析宫颈癌预后的影响因素

因素	回归系数	标准误差	Wald χ^2	<i>P</i>	HR(95%CI)
FIGO 分期	0.451	0.207	4.747	<0.001	1.570(1.046~2.355)
淋巴结转移	0.661	0.256	6.667	<0.001	1.937(1.173~3.198)
分化程度	0.471	0.151	9.729	<0.001	1.602(1.191~2.153)
ZC3H13	0.478	0.160	8.925	<0.001	1.613(1.179~2.207)
CENPH	0.452	0.169	7.153	<0.001	1.571(1.128~2.189)

3 讨 论

近年来宫颈癌的早期预防及诊治取得了较大的进展,但部分患者仍可发生肿瘤复发、转移,导致不良预后^[7]。目前,宫颈癌的治疗方式主要包括手术治疗、放疗、化疗等,特别是随着靶向治疗及免疫治疗技术的临床应用,宫颈癌患者的预后较之前有所改善,但仍有 20% 的患者在接受治疗后出现疾病进展^[8]。由于肿瘤的异质性,即使接受相同的治疗,不同患者的预后也会有很大差异。因此,寻找影响宫颈癌患者预后的因素,采取个体化的治疗方案,对改善患者预后意义重大。

表观遗传学修饰在人类肿瘤发生、发展中发挥重要的作用,包括 DNA 甲基化、RNA 修饰及组蛋白修饰。N6 甲基腺苷(m6A)是最常见的 RNA 修饰方式,由 m6A 甲基转移酶催化^[9]。ZC3H13 是 m6A 甲基转移酶的新成员,与其他甲基转移酶样因子结合形成复合体,共同调控信使 RNA m6A 甲基化,广泛参与人类多种恶性肿瘤的进展^[10]。本研究中,宫颈癌组织中 ZC3H13 mRNA 和蛋白表达水平均明显升高。肿瘤中 ZC3H13 的表达受非编码 RNA 的调控。研究发现,circRNA RERE 能够结合并抑制微小 RNA-1299 的表达,增加 ZC3H13 mRNA 的稳定性,进而促进肝癌细胞增殖及侵袭^[11]。另外,本研究发现,ZC3H13 表达与宫颈癌患者临床病理特征有关,提示 ZC3H13 参与宫颈癌的进展。有学者报道,宫颈癌肿瘤细胞中 ZC3H13 能够促进 CENPH 信使 RNA 3'非编码区的 m6A 修饰,增强 CENPH 的表达,激活下游 Wnt/ β -连环蛋白通路,促进肿瘤侵袭及转移^[12]。有研究表明,ZC3H13 等 m6A 修饰基因的表达上调能够增加肿瘤负荷,促进肿瘤微环境中 M2 型巨噬细胞及滤泡性 T 细胞等免疫抑制细胞的浸润,导致肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展^[13]。本研究中,预后不良组 ZC3H13 阳性率高于预后良好组,提示 ZC3H13 能评估宫颈癌患者的预后。分析其原因:一方面是 ZC3H13 的表达水平升高能增强宫颈癌肿瘤细胞干性,使肿瘤增殖及侵袭能力增强,术后易复发及转移^[12]。另一方面,ZC3H13 能够促进 PHD 锌指蛋白 10 信使 RNA 的 m6A 甲基化

修饰,促进染色质重塑复合物的形成及 DNA 双链损伤修复,进而增强肿瘤细胞对放化疗等治疗的抵抗性^[14]。因此,宫颈癌中 ZC3H13 参与肿瘤发生、发展,是影响宫颈癌预后的因素。

CENPH 是着丝粒组装网络的重要组成部分,在着丝粒结构、动粒形成和姐妹染色单体分离中起着关键作用,参与调节细胞有丝分裂的过程^[15]。近年来发现,肾癌^[16]、乳腺癌^[17]等恶性肿瘤中 CENPH 能够通过激活 Yes 相关蛋白等信号通路,促进肿瘤细胞增殖及侵袭,CENPH 是新的评估肿瘤预后的相关标志物。本研究中,宫颈癌患者癌组织 CENPH 的 mRNA 和蛋白表达水平均明显升高,表明 CENPH 参与宫颈癌的发生、发展。研究表明,长链非编码 RNA PVT1 能够结合微小 RNA-612,增加 CENPH mRNA 的稳定性,激活下游细胞周期依赖性蛋白激酶 1 及下游 Akt/人哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,促进癌细胞增殖、迁移、侵袭^[12]。另外,本研究发现,宫颈癌中 CENPH 表达与临床病理特征有关,表明 CENPH 促进宫颈癌的进展。有学者报道,CENPH 不仅能促进胃癌细胞进入 G1/S 期,促进细胞增殖,还能够通过磷酸化激活细胞外信号调节激酶/p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路,促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[18]。有研究表明,CENPH 能够激活肿瘤细胞中 TNF 受体超家族成员 4 等免疫抑制因子的表达,促进肿瘤细胞逃逸及肿瘤进展,而敲低 CENPH 的表达能够重新恢复肿瘤微环境中 CD8⁺ T 淋巴细胞的肿瘤杀伤效应,增强免疫治疗疗效^[19]。本研究中,预后不良组 CENPH 阳性率高于预后良好组。分析原因,CENPH 能够增强肿瘤细胞对放化疗的抵抗性,降低放化疗的疗效,增加肿瘤术后复发、转移的风险。有学者报道,CENPH 通过与高尔基磷蛋白 3 相互作用抑制人哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路中的复合体 1 和复合体 2 的激活,降低对雷帕霉素等化疗药物的敏感性,导致患者预后不良^[20]。另有研究表明,结直肠癌患者癌组织中 CENPH 的高表达降低了放疗的疗效,敲低结直肠癌细胞中 CENPH 的表达可降低癌细胞对放疗的抵抗性,CENPH 是潜在的、提升放疗疗效的治疗靶点^[21]。本研究中,宫颈癌组织中 ZC3H13 mRNA 表达水平与 CENPH mRNA 表达水平呈正相关,提示二者可能发挥协同促癌的生物效应。既往有学者报道,ZC3H13 对 CENP 家族成员 CENPK 进行 m6A 修饰,增加其 mRNA 的稳定性^[22],笔者推测宫颈癌中 ZC3H13 与 CENPH 可能存在相似的调控机制,共同促进宫颈癌的进展。未来可通过设计相关基础实验,验证通过靶向阻断 ZC3H13 对 CENPH 的 m6A 修饰,发挥抑制宫颈癌细胞增殖及侵袭的作用,改善患者临床预后。

综上所述,宫颈癌中 ZC3H13、CENPH mRNA 和蛋白表达水平均上调,二者在宫颈癌中发挥促癌基

因的生物学效应。临床上,医师通过检测宫颈癌中 ZC3H13、CENPH 的表达情况,评估宫颈癌患者预后,指导临床治疗及随访,而以 ZC3H13、CENPH 为靶点的治疗是潜在的宫颈癌治疗策略。本研究的局限在于样本量有限,难以对不同临床特征的宫颈癌患者进行分层分析,有待今后进行深入研究。

参考文献

- [1] HE W Q, LI C X. Recent global burden of cervical cancer incidence and mortality, predictors, and temporal trends [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 163(3): 583-592.
- [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 Oncol*, 2020, 6(7): 1019-1027.
- [3] TAN W, LIU S Y, DENG Z M, et al. Gene signature of m6A-related targets to predict prognosis and immunotherapy response in ovarian cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(2): 593-608.
- [4] MA J, YANG D, MA X X. Immune infiltration-related N6-methyladenosine RNA methylation regulators influence the malignancy and prognosis of endometrial cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(12): 16287-16315.
- [5] LIU X, LIU Y. Comprehensive analysis of the expression and prognostic significance of the CENP family in breast cancer [J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15(5): 3471-3482.
- [6] LIU L, HE H Y, PENG Y, et al. A four-gene prognostic signature for predicting the overall survival of patients with lung adenocarcinoma [J]. *Peer J*, 2021, 9: e11911.
- [7] YAO H, YAN C, QIUMIN H, et al. Epidemiological trends and attributable risk burden of cervical cancer: an observational study from 1990 to 2019 [J]. *Int J Clin Pract*, 2022, 2022: 3356431.
- [8] LI C B, WU H, GUO L P, et al. Single-cell transcriptomics reveals cellular heterogeneity and molecular stratification of cervical cancer [J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 1208.
- [9] CHEN M N, WONG C M. The emerging roles of N6-methyladenosine (m6A) deregulation in liver carcinogenesis [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 44.
- [10] LIU L, LI H, HU D Y, et al. Insights into N6-methyladenosine and programmed cell death in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 32.
- [11] LIN Y H, ZHANG B Y, CHEN Z S. circRERE regulates the expression of GBX2 through miR-1299 and ZC3H13/N⁶-methyladenosine (m⁶A) to promote growth and invasion of hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Biosci*, 2022, 47(9): 114-128.
- [12] CONG R, KONG F F, MA J, et al. The PVT1/miR-612/CENP-H/CDK1 axis promotes malignant progression of advanced endometrial cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(4): 1480-1502.
- [13] LI D, LI K, ZHANG W, et al. The m6A/(下转第 456 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.04.004

重症肺炎患者 SAA/CRP、活化蛋白 C、CD64 对病情转归的预测价值*

冯琳琳,姚鲁肃

山东省聊城市人民医院脑科医院呼吸内科,山东聊城 252000

摘 要:目的 观察重症肺炎患者血清淀粉样蛋白 A(SAA)/C 反应蛋白(CRP)、活化蛋白 C(APC)、簇分化抗原 64(CD64)变化,并分析 3 项指标对病情转归的预测价值。**方法** 前瞻性选取 2020 年 10 月至 2022 年 10 月该院 126 例重症肺炎患者为研究组,另选取同期 82 例普通肺炎患者为对照组,所有患者入院时均接受实验室指标检测,对比 2 组血清 SAA/CRP、APC、CD64。研究组入院后实施系统性治疗方案并随访 3 个月,观察患者病情转归情况,并将其分为转归组与未转归组。对比转归组与未转归组临床资料及血清学指标;采用 Logistic 回归分析重症肺炎患者病情转归的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析三者对患者病情转归的预测价值。**结果** 研究组 SAA/CRP、CD64 高于对照组($P<0.05$),APC 水平低于对照组($P<0.05$);126 例重症肺炎患者中病情转归 110 例(87.30%),未转归 16 例(12.70%);未转归组 SAA/CRP、CD64 高于转归组($P<0.05$),APC 水平低于转归组($P<0.05$);点二列相关分析结果显示,SAA/CRP、CD64 与重症肺炎患者病情转归呈负相关($r=-0.329$ 、 -0.414 , $P<0.05$),APC 水平与重症肺炎患者病情转归呈正相关($r=0.388$, $P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,SAA/CRP、CD64、APC 是重症肺炎患者病情转归的影响因素($OR=1.717$ 、 1.720 、 0.668 , $P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,SAA/CRP、APC、CD64 预测重症肺炎患者病情转归的曲线下面积(AUC)分别为 0.805、0.840、0.851,三者联合预测的 AUC(0.957)更大。**结论** 重症肺炎患者 SAA/CRP、CD64 升高,APC 水平降低,三者联合可有效预测患者病情转归情况。

关键词:重症肺炎; 淀粉样蛋白 A; C 反应蛋白; 活化蛋白 C; 簇分化抗原 64

中图法分类号:R563.1;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)04-0451-06

Predictive value of SAA/CRP, activated protein C and CD64 for the outcome of patients with severe pneumonia*

FENG Linlin, YAO Lusu

Department of Respiratory Medicine, Brain Hospital, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng, Shandong 252000, China

Abstract: Objective To observe changes in serum amyloid A (SAA)/C-reactive protein (CRP), activated protein C (APC) and cluster of differentiation 64 (CD64) in patients with severe pneumonia, and to analyze the predictive value of these three indicators for disease outcome. **Methods** A total of 126 patients with severe pneumonia admitted to the hospital from October 2020 to October 2022 were selected prospectively as the study group, and 82 patients with common pneumonia were selected as the control group. All patients underwent laboratory tests upon admission, and the serum SAA/CRP, APC and CD64 were compared between the two groups. After admission, the study group received a systematic treatment and was followed up for 3 months to observe disease outcomes. The patients were divided into the recovery group and the non-recovery group. Clinical data and serological indicators were compared between the two groups. Logistic regression analysis was performed to identify the factors influencing disease outcomes in patients with severe pneumonia. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to assess the predictive value of the three indicators for disease outcomes. **Results** The SAA/CRP and CD64 in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and the level of APC was lower than that in the control group ($P<0.05$). Among the 126 patients with severe pneumonia, 110 cases (87.30%) had favorable outcomes, while 16 cases (12.70%) did not. The SAA/CRP and CD64 in the non-recovery group were higher than those in the recovery group ($P<0.05$), and the level of APC was lower than that in the recovery group ($P<0.05$). Point-biserial correla-

* 基金项目:山东省优秀中青年科学家科研奖励基金项目(BS2020SW1379)。

作者简介:冯琳琳,女,副主任医师,主要从事呼吸重症疾病诊疗研究。