

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.11.014

TMPRSS4、TWIST1 在早期宫颈癌组织中的表达水平及临床意义^{*}

方 芳,王春佟,吕 丹

三二〇一医院妇科,陕西汉中 723000

摘 要:**目的** 分析跨膜丝氨酸蛋白酶 4(TMPRSS4)、碱性螺旋-环-螺旋转录因子 1(TWIST1)在早期宫颈癌组织中的表达水平及临床意义。**方法** 选取 2019 年 10 月至 2021 年 10 月该院收治的 120 例早期宫颈癌患者作为早期宫颈癌组,117 例宫颈上皮内瘤变患者作为上皮内瘤变组。另选取同期在该院进行宫颈组织活检,且活检结果为阴性的 117 健康者作为正常组。采用实时荧光定量聚合酶链反应和免疫组织化学法分别检测 TMPRSS4 信使 RNA(mRNA)和 TWIST1 mRNA 表达水平及 TMPRSS4 蛋白和 TWIST1 蛋白表达情况。收集上皮内瘤变组和早期宫颈癌组患者的宫颈脱落细胞并提取其细胞中的 DNA 进行高危型人乳头瘤病毒(HPV)-DNA 检测。**结果** 早期宫颈癌组 TMPRSS4 mRNA 和 TWIST1 mRNA 表达水平高于上皮内瘤变组和正常组,且上皮内瘤变组高于正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。早期宫颈癌组 TMPRSS4 蛋白和 TWIST1 蛋白阳性表达率高于上皮内瘤变组和正常组,且上皮内瘤变组高于正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。早期宫颈癌组中,TMPRSS4 蛋白阳性患者有 79 例,TMPRSS4 蛋白阴性患者有 41 例。TWIST1 蛋白阳性患者有 74 例,TWIST1 蛋白阴性患者有 46 例。TMPRSS4 蛋白阳性患者中国际妇产科联盟(FIGO)分期为ⅡA 期、淋巴结转移和分化程度为低分化患者比例高于 TMPRSS4 蛋白阴性患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。TWIST1 蛋白阳性患者中 FIGO 分期为ⅡA 期、淋巴结转移和分化程度为低分化患者比例高于 TWIST1 蛋白阴性患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。从上皮内瘤变组和早期宫颈癌组患者中检测出高危型 HPV-DNA 阳性患者 164 例,高危型 HPV-DNA 阴性患者 73 例。高危型 HPV-DNA 阳性患者 TMPRSS4 蛋白、TWIST1 蛋白阳性表达率高于高危型 HPV-DNA 阴性患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 在早期宫颈癌组织中 TMPRSS4 和 TWIST1 呈高表达水平,且和高危型 HPV 感染密切相关。

关键词:宫颈癌; 跨膜丝氨酸蛋白酶 4; 碱性螺旋-环-螺旋转录因子 1; 高危型人乳头瘤病毒; 相关性
中图法分类号:R771.4;R446.8 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)11-1573-06

Expression level and clinical significance of TMPRSS4 and TWIST1 in early cervical cancer tissues^{*}

FANG Fang, WANG Chuntong, LU Dan

Department of Gynecology, 3201 Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract:**Objective** To analyze the expression levels and clinical significance of transmembrane protease serine 4 (TMPRSS4) and basic helix-loop-helix transcription factor 1 (TWIST1) in early cervical cancer.
Methods A total of 120 patients with early cervical cancer admitted to the hospital from October 2019 to October 2021 were selected as the early cervical cancer group, and 117 patients with cervical intraepithelial neoplasia were selected as the intraepithelial neoplasia group. In addition, 117 healthy people who underwent cervical biopsy in the hospital during the same period and had negative biopsy results were selected as the normal group. The expression levels of TMPRSS4 messenger (mRNA), TWIST1 mRNA, TMPRSS4 protein and TWIST1 protein were detected by real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction and immunohistochemistry, respectively. The cervical exfoliated cells of patients with intraepithelial neoplasia and early cervical cancer were collected and the DNA in the cells was extracted for high-risk human papillomavirus (HPV)-DNA detection.
Results The expression levels of TMPRSS4 mRNA and TWIST1 mRNA in the early cervical cancer group were higher than those in the intraepithelial neoplasia group and the normal group, and the expression levels of TMPRSS4 mRNA and TWIST1 mRNA in the intraepithelial neoplasia group were higher than those in the normal group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The positive expression rates of TMPRSS4 protein and TWIST1 protein in the early cervical cancer group were higher than those in the intraepithelial neoplasia group and the normal group, and the positive expression rates of

^{*} 基金项目:陕西省科学技术项目(2021SF-044)。

作者简介:方芳,女,副主任医师,主要从事妇科肿瘤方向的研究。

TMPRSS4 protein and TWIST1 protein in the intraepithelial neoplasia group were higher than those in the normal group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$) in the early cervical cancer group. There were 79 patients with positive TMPRSS4 protein and 41 patients with negative TMPRSS4 protein. There were 74 patients with TWIST1 protein positive and 46 patients with TWIST1 protein negative in the early cervical cancer group. The proportions of international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) stage II A, lymph node metastasis and mild differentiated patients with positive TMPRSS4 protein were significantly higher than those in patients with negative TMPRSS4 protein ($P < 0.05$). The proportions of FIGO stage II A, lymph node metastasis and mild differentiated patients with positive TWIST1 were higher than those in TWIST1 negative patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). A total of 164 patients with high-risk HPV-DNA positive and 73 patients with high-risk HPV-DNA negative were detected from the patients with intraepithelial neoplasia and early cervical cancer. The positive expression rates of TMPRSS4 protein and TWIST1 protein in high-risk HPV-DNA positive patients were higher than those in high-risk HPV-DNA negative patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** TMPRSS4 and TWIST1 are highly expressed in early-stage cervical cancer tissues and are closely related to high-risk HPV infection.

Key words: cervical cancer; transmembrane serine protease 4; basic helix-loop-helix transcription factor 1; high-risk human papillomavirus; relevance

宫颈癌是一种恶性肿瘤,其发生过程与机体中宫颈病变程度不断增加密切相关,对于早期宫颈癌患者可以进行手术治疗,预后较好,但对于部分病情进展较快的患者,其预后较差^[1],宫颈癌的发生机制与人乳头瘤病毒(HPV)不断感染密不可分,尤其是高危型 HPV 的致病能力更强,更容易提高宫颈癌发病率和加快宫颈癌进展^[2],目前早期诊断宫颈癌的分子标志物较少,因此寻找有效的生物标志物对于早期诊断宫颈癌具有十分重要的作用。跨膜丝氨酸蛋白酶 4 (TMPRSS4)作为 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶家族成员之一,主要参与细胞外介质分解过程,促进细胞迁移和增殖,这会导致一些肿瘤细胞向远处进行转移与传播^[3]。有研究发现, TMPRSS4 表达水平升高会促进肿瘤细胞增殖和迁移,从而参与一些恶性肿瘤发生、发展过程^[4]。碱性螺旋-环-螺旋转录因子 1 (TWIST1)是碱性螺旋-环-螺旋转录因子家族成员之一,在脂肪代谢及胚胎发育中起着重要作用,并在多种肿瘤中有表达,可促进恶性肿瘤细胞发生上皮间质转化,与肿瘤细胞迁移和侵袭密不可分^[5]。有研究发现, TWIST1 表达水平在鼻咽癌患者中异常升高, TWIST1 参与鼻咽癌的迁移和侵袭过程^[6]。基于此,推测二者可能参与宫颈癌的发生、发展过程。本研究探讨了 TMPRSS4、TWIST1 在早期宫颈癌组织中的表达水平及临床意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 10 月至 2021 年 10 月本院收治的 120 例早期宫颈癌患者作为早期宫颈癌组,117 例宫颈上皮内瘤变患者作为上皮内瘤变组。另选取同期在本院进行宫颈组织活检,且活检结果为阴性的 117 例健康者作为正常组。正常组年龄为 40~76 岁,平均(58.35±9.25)岁。上皮内瘤变组年

龄为 41~75 岁,平均(57.85±9.35)岁。早期宫颈癌组年龄为 42~77 岁,平均(59.50±9.40)岁;国际妇产科联盟(FIGO)分期 I B 期 67 例, II A 期 53 例;肿瘤最大径≤5.0 cm 66 例,肿瘤最大径>5.0 cm 54 例;中、高分化程度 64 例,低分化程度 56 例;无淋巴结转移 62 例,有淋巴结转移 58 例;肌层浸润深度≤1/2 65 例,肌层浸润深度>1/2 55 例。3 组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合《宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)》^[7]中早期宫颈癌的诊断标准;(2)在此之前未经过相关治疗;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他肿瘤;(2)合并其他急性炎症。本研究经本院医学伦理委员会审批(院字 2019-34),所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)仪购自美国 Bio-Rad 公司(型号:CFX384),SYBR Green Master Mix(2×)购自百奥创新公司,NanoDrop ND-12000 分光光度计购自美国 Thermo 公司,Trizol 试剂盒购自北京凯诗源公司(货号:SH-2366),M-MLV 反转录试剂盒购自北京凯诗源公司(货号:SOS-1046),免疫组织化学试剂盒购自江苏凯基公司, TMPRSS4 和 TWIST1 抗体购自上海科敏公司。

1.3 qRT-PCR 法检测 TMPRSS4 和 TWIST1 信使 RNA(mRNA)表达水平 取所有研究对象的组织样本,按照 Trizol 试剂盒说明书操作,提取组织中总 RNA,使用 NanoDrop ND-12000 分光光度计评估总 RNA 浓度和纯度,使用 M-MLV 反转录试剂盒反转录成互补 DNA(cDNA),以 cDNA 为模板,采用 qRT-PCR 仪检测样本中 TMPRSS4 mRNA 和 TWIST1 mRNA 的表达水平,内参均为 GADPH,引物序列见

表 1. qRT-PCR 反应体系共 20 μL,最后采用 2^{-ΔΔCt} 水平。
法计算 TMPRSS4 mRNA 和 TWIST1 mRNA 表达

表 1 引物序列		
基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
TMPRSS4	CCTGTGGGAAGAGCCTGAAG	CACAGACGTGCTGTTTGTCTG
TWIST1	TCTACCAGGTCCTCCAGAGC	CTCCATCCTCCAGACCGAGA
GADPH	GGAGCGAGATCCCTC	GGCTGTTGTCATACT

1.4 免疫组织化学法检测 TMPRSS4 蛋白和 TWIST1 蛋白表达情况 将所有研究对象的组织样本用石蜡包埋后进行连续切片,采用免疫组织化学试剂盒检测 TMPRSS4 蛋白和 TWIST1 蛋白表达水平。将组织切片后进行脱蜡,以 3% H₂O₂ 孵育,抗原修复采用枸橼酸缓冲液冲洗 5 min,用 10% 的山羊血清进行封闭,封闭 10 min 后加入 TMPRSS4 和 TWIST1 抗体,置于 4℃ 环境中孵育过夜,隔天取出后复温 30 min 并加入二抗,反应 30 min,用磷酸盐缓冲液洗涤后脱水,再进行封片和镜检。TMPRSS4 蛋白和 TWIST1 蛋白在细胞质和细胞膜中表达,颜色主要呈黄色和棕褐色。2 名医师在高倍镜下(×200)随机选取每张切片中 5 个视野观察,对阳性细胞所占百分比进行评分,评分标准如下:<5% 为 0 分,5%~<27% 为 1 分,27%~<52% 为 2 分,52%~<77% 为 3 分,≥77% 为 4 分。再对细胞染色强度进行评分:细胞未着色为 0 分,黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。最后综合评分标准为阳性细胞所占百分比评分与阳性细胞染色强度评分的乘积,阳性为综合评分≥5 分,阴性为综合评分<5 分。

1.5 高危型 HPV-DNA 检测 收集上皮内瘤变组和早期宫颈癌组患者的宫颈脱落细胞并提取细胞中的 DNA,之后采用 PCR 扩增,根据第 2 代杂交捕获的方法进行检测,检测高危型 HPV 14 种,以 HPV-DNA 分型感染率第 1 位的亚型为宫颈癌诊断标准。根据光强弱判断 DNA 负荷量,<1.0 ng/L 为阴性,≥1.0 ng/L 为阳性。比较高危型 HPV 感染的上皮内瘤变组织和早期宫颈癌组织中 TMPRSS4 蛋白和 TWIST1 蛋白阳性情况(根据上皮内瘤变组织和早期

宫颈癌组织 TMPRSS4 蛋白和 TWIST1 蛋白表达情况,≤平均值的 1/4 为高危型 HPV 阴性,>平均值的 1/4 则为高危型 HPV 阳性)。

1.6 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*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。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组 TMPRSS4 mRNA 和 TWIST1 mRNA 表达水平比较 早期宫颈癌组 TMPRSS4 mRNA 和 TWIST1 mRNA 表达水平高于上皮内瘤变组和正常组,且上皮内瘤变组高于正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组 TMPRSS4 mRNA 和 TWIST1 mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	TMPRSS4 mRNA	TWIST1 mRNA
正常组	117	1.02±0.32	1.01±0.23
上皮内瘤变组	117	5.46±1.62 ^a	2.35±0.56 ^a
早期宫颈癌组	120	8.34±2.83 ^{ab}	4.27±1.27 ^{ab}
<i>F</i>		444.694	476.942
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与上皮内瘤变组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 3 组 TMPRSS4 蛋白和 TWIST1 蛋白表达情况比较 早期宫颈癌组 TMPRSS4 蛋白和 TWIST1 蛋白阳性表达率高于上皮内瘤变组和正常组,且上皮内瘤变组高于正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 3 组 TMPRSS4 蛋白和 TWIST1 蛋白表达情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	TMPRSS4 蛋白		TWIST1 蛋白	
		阳性	阴性	阳性	阴性
正常组	117	33(28.21)	84(71.79)	39(32.33)	78(67.67)
上皮内瘤变组	117	55(47.01) ^a	62(52.99)	54(46.15) ^a	63(53.85)
早期宫颈癌组	120	79(65.83) ^{ab}	41(34.17)	74(61.67) ^{ab}	46(38.33)
χ^2		33.660		19.157	
<i>P</i>		<0.001		<0.001	

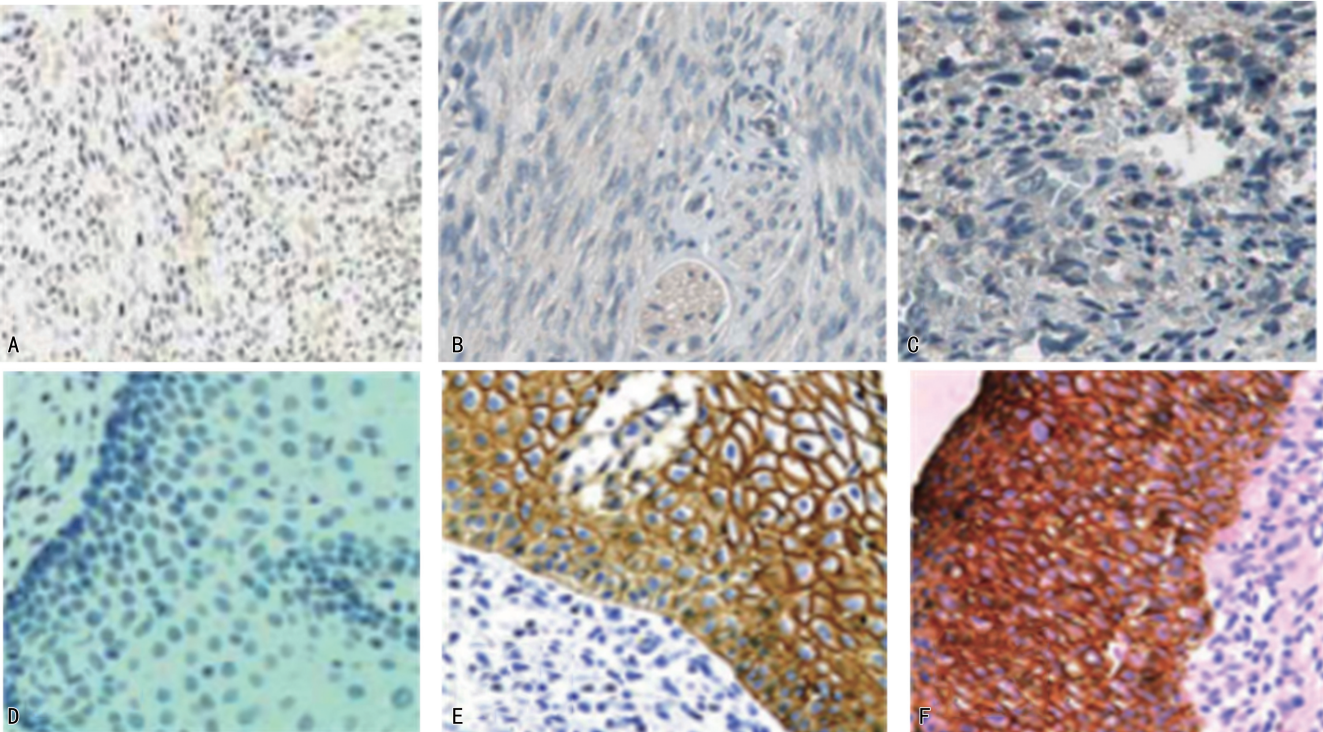
注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与上皮内瘤变组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 早期宫颈癌组 Tmprss4 蛋白阴性和 Tmprss4 蛋白阳性患者临床资料比较 早期宫颈癌组 Tmprss4 蛋白阳性患者有 79 例, Tmprss4 蛋白阴性患者有 41 例。 Tmprss4 蛋白阳性患者中 FIGO 分期为ⅡA 期、淋巴结转移和分化程度为低分化患者比例高于 Tmprss4 蛋白阴性患者, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.4 早期宫颈癌组 Twist1 蛋白阴性和 Twist1 蛋白阳性患者临床资料比较 早期宫颈癌组 Twist1 蛋白阳性患者有 74 例, Twist1 蛋白阴性患者有 46 例。 Twist1 蛋白阳性患者中 FIGO 分期

为ⅡA 期、淋巴结转移和分化程度为低分化患者比例高于 Twist1 蛋白阴性患者, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

2.5 高危型 HPV-DNA 阳性和高危型 HPV-DNA 阴性患者 Tmprss4 蛋白、Twist1 蛋白表达情况比较 从上皮内瘤变组和早期宫颈癌组患者检测出高危型 HPV-DNA 阳性患者 164 例, HPV-DNA 阴性患者 73 例。高危型 HPV-DNA 阳性患者 Tmprss4 蛋白、Twist1 蛋白阳性表达率高于高危型 HPV-DNA 阴性患者, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。



注: A 为正常宫颈组织中 Tmprss4 蛋白表达; B 为上皮内瘤变组织中 Tmprss4 蛋白表达; C 为早期宫颈癌组织中 Tmprss4 蛋白表达; D 为正常宫颈组织中 Twist1 蛋白表达; E 为上皮内瘤变组织中 Twist1 蛋白表达; F 为早期宫颈癌组织中 Twist1 蛋白表达。

图 1 不同组织中 Tmprss4 和 Twist1 蛋白表达(×400)

表 4 Tmprss4 蛋白阴性和 Tmprss4 蛋白阳性早期宫颈癌患者临床资料比较[$n(\%)$]

项目	n	年龄(岁)		FIGO 分期		肿瘤最大径	
		≤55	>55	I B 期	Ⅱ A 期	≤5.0 cm	>5.0 cm
Tmprss4 蛋白阳性	79	38(48.10)	41(51.90)	38(48.10)	41(51.90)	42(53.16)	37(46.84)
Tmprss4 蛋白阴性	41	20(48.78)	21(51.22)	29(70.73)	12(29.27)	24(58.54)	17(41.46)
χ^2		0.005		5.606		0.315	
P		0.944		0.018		0.575	

项目	n	分化程度		淋巴结转移		肌层浸润深度	
		中、高分化	低分化	有	无	≤1/2	>1/2
Tmprss4 蛋白阳性	79	36(45.57)	43(54.43)	45(56.96)	34(43.04)	39(49.37)	40(50.63)
Tmprss4 蛋白阴性	41	28(68.29)	13(31.71)	13(31.71)	28(68.29)	26(63.41)	15(36.59)
χ^2		5.600		6.894		2.145	
P		0.018		0.009		0.143	

表 5 TWIST1 蛋白阴性和 TWIST1 蛋白阳性早期宫颈癌患者临床资料比较[n(%)]

项目	n	年龄(岁)		FIGO 分期		肿瘤最大径	
		≤55	>55	I B 期	II A 期	≤5.0 cm	>5.0 cm
TWIST1 蛋白阳性	74	40(54.05)	34(45.95)	35(47.30)	39(52.70)	38(51.35)	36(48.65)
TWIST1 蛋白阴性	46	18(39.13)	28(60.87)	32(69.57)	14(30.43)	28(60.87)	18(39.13)
χ ²		2.530		5.704		1.038	
P		0.112		0.017		0.308	

项目	n	分化程度		淋巴结转移		肌层浸润深度	
		中、高分化	低分化	有	无	≤1/2	>1/2
TWIST1 蛋白阳性	74	33(44.59)	41(55.41)	43(58.11)	31(41.89)	38(51.35)	36(48.65)
TWIST1 蛋白阴性	46	31(67.39)	15(32.61)	15(32.61)	31(67.39)	27(58.70)	19(41.30)
χ ²		5.923		7.386		0.616	
P		0.015		0.007		0.432	

表 6 高危型 HPV-DNA 阳性和高危型 HPV-DNA 阴性患者 TMPRSS4 蛋白、TWIST1 蛋白表达情况比较[n(%)]

项目	n	TMPRSS4 蛋白		TWIST1 蛋白	
		阳性	阴性	阳性	阴性
高危型 HPV-DNA 阳性	164	102(62.20)	62(37.80)	96(58.54)	68(41.46)
高危型 HPV-DNA 阴性	73	32(43.84)	41(56.16)	32(43.84)	41(56.16)
χ ²		6.929		4.395	
P		0.008		0.036	

3 讨 论

宫颈癌是女性生殖系统中的恶性肿瘤,发病率较高,近年来其发病率呈年轻化发展趋势^[8],严重影响女性生命健康。高危型 HPV 不断感染是宫颈癌发生的危险因素之一,宫颈上皮内瘤变及宫颈癌发生均与高危型 HPV 感染有关^[9]。对于早期宫颈癌患者,及时治疗预后良好。因此,寻找评估高危型 HPV 感染的指标可为临床治疗宫颈癌提供参考依据。

TMPRSS4 作为 II 型跨膜丝氨酸蛋白的家族成员之一,主要参与肿瘤细胞膜和细胞外基质的分解,其在恶性肿瘤如胃癌、结直肠癌中均促进癌细胞迁移和增殖^[10]。TMPRSS4 主要通过调控肿瘤细胞上皮间质转化加速侵袭,因为 TMPRSS4 可调控上皮间质相关因子的表达,从而完成上皮间质转化过程^[11]。TMPRSS4 会通过多种途径抑制细胞凋亡^[12]。张宇靖等^[13]研究发现 TMPRSS4 在子宫内膜癌组织中的表达水平升高,有可能成为早期诊断子宫内膜癌的生物标志物。本研究结果显示,早期宫颈癌组 TMPRSS4 mRNA 和 TWIST1 mRNA 表达水平高于上皮内瘤变组和正常组,且上皮内瘤变组高于正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这与雷新键等^[14]研究结果相似,说明 TMPRSS4 蛋白表达与早期宫颈癌的发生有关。

TWIST1 主要位于染色体 7q21.2,在编码碱性螺旋-环-螺旋家族中属于高度保守的因子,其主要参与调节神经细胞发育及脂肪代谢,还会调节胚胎发育和

生长,促进组织细胞迁移及参与肿瘤细胞转移^[15],在宫颈癌细胞中降低 TWIST1 表达水平可以抑制其迁移和增殖,说明 TWIST1 在宫颈癌中的高表达水平对于宫颈癌发生、发展起着重要作用^[16]。本研究结果显示,早期宫颈癌组 TWIST1 mRNA 表达水平及 TWIST1 蛋白阳性表达率显著高于正常组和上皮内瘤变组,且上皮内瘤变组高于正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$),与上述研究结果相似,说明 TWIST1 参与宫颈癌的发生、发展过程。张久荣等^[17]研究发现,TWIST1 表达水平在非小细胞肺癌患者中升高,还与患者病理分期及淋巴结转移情况有关。本研究发现,TMPRSS4 蛋白阳性患者中 FIGO 分期为 II A 期、淋巴结转移和分化程度为低分化患者比例高于 TMPRSS4 蛋白阴性患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。TWIST1 蛋白阳性患者中 FIGO 分期为 II A 期、淋巴结转移和分化程度为低分化患者比例高于 TWIST1 蛋白阴性患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明 TWIST1 与肿瘤恶性发展密切相关。

HPV 是一种 DNA 病毒,主要存在于人体生殖道中,而且高危型 HPV 感染也是引起宫颈癌的主要原因,HPV 持续性感染会造成宫颈上皮细胞异常增殖分化,从而引发宫颈癌^[18-19]。在本研究中,高危型 HPV-DNA 阳性患者 TMPRSS4、TWIST1 蛋白阳性表达率高于高危型 HPV-DNA 阴性患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这说明 TMPRSS4、TWIST1 与高危型 HPV 感染密切相关。可能原因:高危型

HPV-DNA 通过影响 TMPRSS4 和 TWIST1(肿瘤细胞上皮间质转化的关键因子),减弱肿瘤细胞的黏附能力,促进肿瘤细胞发生浸润和转移,HPV 与 TMPRSS4 和 TWIST1 之间相互作用,从而促进早期宫颈癌的发生、发展。但目前还未掌握每个阶段 HPV 感染造成 TMPRSS4 和 TWIST1 发生变化的具体机制,需要进一步研究。

综上所述,TMPRSS4 和 TWIST1 在早期宫颈癌组织呈高水平表达,且和高危型 HPV 感染密切相关。本研究的不足在于未深入探讨 TMPRSS4 和 TWIST1 对早期宫颈癌的具体调控机制,样本量较少等,后续将会增加动物实验,扩大样本量对本研究进行验证,深入研究二者与高危型 HPV 感染的关系。

参考文献

[1] 赵亚琼,任琛琛,杨立,等. CK10 和 CK17 在早期宫颈癌组织中的表达及其预测预后的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2019,27(11):1961-1967.

[2] 靳荣,李红芳. 高危型 HPV 持续感染对宫颈癌前病变进展的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020,35(3):406-409.

[3] LEE Y H, YOON J, KO D, et al. TMPRSS4 promotes cancer stem-like properties in prostate cancer cells through upregulation of SOX2 by SLUG and TWIST1 [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021,40(1):372.

[4] 赵雪峰,赵美兰,许广大. TMPRSS4 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 中国医科大学学报, 2018,47(11):969-974.

[5] HATA T, RAJABI H, YAMAMOTO M, et al. Targeting MUC1-C inhibits TWIST1 signaling in triple-negative breast cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2019,18(10):1744-1754.

[6] 魏晓,陈鹏,张艳. MiR-10b、LMP1 和 Twist1 联合检测在鼻咽癌早期诊断及复发诊断中的应用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021,13(9):1537-1540.

[7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)[J]. 慢性病学杂志, 2013,5(6):37-46.

[8] 苗雄伟,赵红. 宫颈癌早期筛查及检测新策略[J]. 临床医学进展, 2019,9(7):867-870.

[9] ISAKOVA J, VINNIKOV D, BUKUCV N, et al. Cyrillic 53 codon 72 poly-morphism and human papilloma virus-associated cervi-cal cancer in kyrgyz women[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019,20(4):1057-1062.

[10] BHANUSHALI A, RAO P, RAMAN V, et al. Status of TMPRSS2-ERG fusion in prostate cancer patients from India: correlation with clinico-pathological details and TMPRSS2 Met160Val polymorphism[J]. Prostate Int, 2018,6(4):145-150.

[11] 王海清,李磊,杨家印. 肝癌肝移植术后的复发机制与防治策略[J]. 中华肝脏病杂志, 2018,26(2):93-97.

[12] FAN X, LIANG Y, LIU Y, et al. The upregulation of TMPRSS4, partly ascribed to the downregulation of mir-125a-5p, promotes the growth of human lung adenocarcinoma via the NF-κB signaling pathway[J]. Int J Oncol, 2018,53(1):148-158.

[13] 张宇靖,腾红,周炫好. 子宫内腺癌组织 E-cadherin、TMPRSS4 表达变化及其临床意义[J]. 山东医药, 2020,60(10):66-69.

[14] 雷新键,杨千洪,郑款恒,等. 结直肠癌肿瘤组织中 TMPRSS4、c-Met、KIF18A 表达水平与其病理特性和生存状态的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2022,43(2):194-197.

[15] ZHU X, HAN S, WU S, et al. Dual role of twist1 in cancer-associated fibroblasts and tumor cells promoted epithelial-mesenchymal transition of esophageal cancer[J]. Exp Cell Res, 2019,375(2):41-50.

[16] 杨丞,饶翔,张弦,等. Twist 基因转染对人宫颈癌细胞生物学行为影响的观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013,20(3):185-190.

[17] 张久荣,林勇,徐春华,等. TWIST1 mRNA 和 FSCN1 mRNA 在非小细胞肺癌中的表达及意义[J]. 江苏大学学报(医学版), 2020,30(3):258-262.

[18] 李晓霞,张植露,甘冰松. HPV-DNA 分型联合 TCT 检测在宫颈癌早期诊断中的价值[J]. 临床医学研究与实践, 2019,4(28):117-118.

[19] 黄丽凤,梁夯,张立峡,等. HPV16E7 在宫颈癌组织中表达升高并促进宫颈癌细胞系 HeLa 和 C33A 的增殖[J]. 基础医学与临床, 2019,39(11):1537-1542.

(收稿日期:2023-10-10 修回日期:2024-03-05)

(上接第 1572 页)

[15] TAMURA A, MATSUBARA K, TANAKA T, et al. Methylprednisolone pulse therapy for refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. J Infection, 2008,57(3):223-228.

[16] KRAFFT C, CHRISTY C. Mycoplasma pneumonia in children and adolescents[J]. Pediatr Rev, 2020,41(1):12-19.

[17] BRAY C, BELL L N, LIANG H, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine[J]. WMJ, 2016,115(6):317-321.

[18] BECKER K L, NYLÉN E S, WHITE J C, et al. Clinical

review 167:procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004,89(4):1512-1525.

[19] KURAI D, NAKAGAKI K, WADA H, et al. Mycoplasma pneumoniae extract induces an IL-17-associated inflammatory reaction in murine lung: implication for mycoplasma pneumonia[J]. Inflammation, 2013,36(2):285-293.

[20] BAO Y X, LI J, TIAN Y, et al. Atopy: a risk factor of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Clin Respir J, 2017,11(6):931-934.

(收稿日期:2023-12-22 修回日期:2024-02-12)