

DOI:10.13350/j.cjpb.241112

• 论著 •

宫颈癌患者 HPV 感染情况对癌组织 Runx3、NOB1、NK-1R 表达水平的影响及其检测价值分析

梁菊华, 曲书平, 刘春君*

(烟台业达医院妇科, 山东烟台 264006)

【摘要】 目的 宫颈癌患者人乳头瘤病毒(HPV)感染情况对癌组织 Run 相关转录因子 3(Runx3)、NIN1/RPN12 结合蛋白 1 同源物(NOBI)、神经激肽-1 受体(NK-1R)表达水平的影响及其检测价值分析。方法 选取本院在 2019 年 2 月~2024 年 2 月进行住院治疗的 109 例宫颈癌 HPV 感染患者作为研究组,依据 HPV 感染检查结果,将其分为高危型组($n=62$)、低危型组($n=47$)。同期选取在本院就诊的 100 例宫颈癌无 HPV 感染患者作为对照组。采用 qRT-PCR 法分别检测癌组织中 Runx3、NOBI、NK-1R 表达水平;多因素 Logistic 回归分析影响宫颈癌患者 HPV 感染情况的相关因素;运用 ROC 曲线分析癌组织 Runx3、NOBI、NK-1R 对宫颈癌患者高危型 HPV 感染的诊断价值。结果 与对照组比较,研究组 NOBI、NK-1R 表达水平显著升高,Runx3 表达水平显著下降($P<0.05$);高危型组发生淋巴结转移占比、低分化程度占比、NOBI、NK-1R 表达水平显著高于低危型组,而 Runx3 表达水平低于低危型组($P<0.05$);淋巴结转移、分化程度、Runx3、NOBI、NK-1R 为宫颈癌患者高危型 HPV 感染的影响因素($P<0.05$);Runx3、NOBI、NK-1R 联合诊断宫颈癌患者高危型 HPV 感染的曲线下面积(AUC)为 0.946,优于各自单独诊断($Z_{三者联合-Runx3}=2.113$ 、 $Z_{三者联合-NOBI}=2.634$ 、 $Z_{三者联合-NK-1R}=2.538$, $P=0.035$ 、 0.008 、 0.011),其敏感度及特异度分别为 95.16%、89.36%。结论 宫颈癌 HPV 感染患者及其高危型患者 NOBI、NK-1R 表达水平显著升高,Runx3 表达水平显著降低,三者联合对宫颈癌患者高危型 HPV 感染有更高的诊断价值。

【关键词】 宫颈癌;Run 相关转录因子 3;NIN1/RPN12 结合蛋白 1 同源物;神经激肽-1 受体;人乳头瘤病毒感染;检测价值

【文献标识码】 A**【文章编号】** 1673-5234(2024)11-1312-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Nov.;19(11):1312-1316.]

Impacts of HPV infection in cervical cancer patients on the expression levels of Runx3, NOB1, and NK-1R in cancer tissue and their detection value analysis

LIANG Juhua, QU Shuping, LIU Chunjun (Gynecology, Yantai Yeda Hospital, Yantai 264006, Shandong, China)*

【Abstract】 **Objective** To analyze the impacts of human papillomavirus (HPV) infection on the expression levels of Run related transcription factor 3 (Runx3), NIN1/RPN12 binding protein 1 homolog (NOB1), and neurokinin-1 receptor (NK-1R) in cervical cancer patients and their detection value. **Methods** A total of 109 cervical cancer patients with HPV infection who were hospitalized in our hospital from July 2024 to February 2019 were selected as the study group. Based on the results of HPV infection tests, they were grouped into high-risk group ($n=62$) and low-risk group ($n=47$). Meanwhile, 100 cervical cancer patients without HPV infection who visited our hospital were selected as the control group. The qRT-PCR method was applied to detect the expression levels of Runx3, NOB1, and NK-1R in cancer tissues. Multivariate logistic regression was applied to analyze the relevant factors affecting HPV infection in cervical cancer patients. ROC curve was applied to analyze the diagnostic value of Runx3, NOB1, and NK-1R for high-risk HPV infection in cervical cancer patients. **Results** Compared with the control group, the expression levels of NOB1 and NK-1R in the study group were obviously higher, while the expression level of Runx3 was obviously lower ($P<0.05$). The proportion of lymph node metastasis, the proportion of low differentiation, and the expression levels of NOB1 and NK-1R in the high-risk group were obviously higher than those in the low-risk group, while the expression level of Runx3 was lower than that in the low-risk group ($P<0.05$). Lymph node metastasis, degree of differentiation, Runx3, NOB1, and NK-1R were the influencing factors of high-risk HPV infection in cervical cancer patients ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of Runx3, NOB1, and NK-1R combined diagnosis for high-risk HPV infection in cervical cancer patients was 0.946, which

* **【通讯作者】** 刘春君, E-mail: 274377969@qq.com**【作者简介】** 梁菊华(1984-), 女, 四川射洪人, 本科, 主治医师, 从事妇科内分泌相关工作。E-mail: ljh543688@126.com

was better than their individual diagnosis ($Z_{\text{triple combination - Runx3}} = 2.113, Z_{\text{triple combination - NOB1}} = 2.634, Z_{\text{triple combination - NK-1R}} = 2.538, P = 0.035, 0.008, 0.011$), with sensitivity and specificity of 95.16% and 89.36%, respectively. **Conclusion** The expression levels of NOB1 and NK-1R are obviously elevated in HPV infected cervical cancer patients and high-risk patients, and the expression level of Runx3 is obviously reduced. The combination of the three has higher diagnostic value for high-risk HPV infection in cervical cancer patients.

【Keywords】 cervical cancer; run related transcription factor 3; NIN1/RPN12 binding protein 1 homolog; neurokinin-1 receptor; human papillomavirus infection; detection value

宫颈癌是全世界第四大常见癌症,也是全球女性癌症死亡的第四大原因,危及女性的生命安全^[1]。宫颈癌的临床表现特征较为隐秘,当发现疼痛时,首次检查可能已发展到中晚期,早期最佳治疗时机已被耽误,可能导致患者出现预后不良的可能性较大^[2]。人乳头瘤病毒(HPV)是导致宫颈癌发生的主要因素,根据HPV感染分型可分为高危型和低危型 HPV 感染,其中高危型 HPV 感染诱导宫颈癌发生的风险较大,对预后产生较大影响^[3]。因此,及时筛查 HPV 感染情况对预防宫颈癌有积极作用,需探索与 HPV 感染情况相关的敏感性指标,对降低宫颈癌发生率有重要意义。Run 相关转录因子 3(Runx3)是一种转录因子,在细胞增殖和发育中具有调节作用,主要作为肿瘤的抑制因子,但在某些癌症中也可能致癌^[4]。NIN1/RPN12 结合蛋白 1 同源物(NOBI)是 26S 蛋白酶体的一个亚基,在蛋白酶功能和 RNA 代谢中起着至关重要的作用,主要在肝脏、肺脏和脾脏中表达,有研究证实其在卵巢癌、甲状腺癌、结直肠癌等多种癌症中有至关重要的地位^[5]。神经激肽-1 受体(NK-1R)是 NK-1R 属于视紫红质样 G 蛋白偶联受体家族,对 P 物质(SP)具有优先亲和力,可参与系癌症进展,由 SP 激活的 NK-1R 促进肿瘤细胞增殖和迁移、血管生成以及细胞凋亡^[6-7]。

目前宫颈癌患者 HPV 感染情况对癌组织 Runx3、NOB1、NK-1R 表达水平影响的研究较少,因此,本研究检测 Runx3、NOB1、NK-1R 在宫颈癌 HPV 感染患者癌组织中的表达水平,进一步分析其检测价值,为降低宫颈癌的发生率提供一定参考。

对象与方法

1 研究对象

选取本院在 2019 年 2 月~2024 年 2 月进行住院治疗的 109 例宫颈癌 HPV 感染患者作为研究组,年龄(37.73 ± 5.21)岁,体质量指数(BMI)(22.40 ± 2.30)kg/m²。同期选取在本院就诊的 100 例宫颈癌无 HPV 感染患者作为对照组,年龄(38.16 ± 5.27)岁,BMI(21.96 ± 2.28)kg/m²。纳入标准:①所有入组者均符合宫颈癌诊断标准^[8],且经病理组织活检确诊,临床分期均为 I~II 期患者;②研究组与对照组均

进行手术切除病灶;③检查报道单及临床资料完整者,入选者及家属均知情并自愿参加。排除标准:①合并其他妇科严重炎症疾病者;②伴有其他恶性肿瘤及免疫系统疾病者;③处于哺乳期及妊娠期患者;④近期有过相关宫颈手术治疗史者。

本研究已经过医学伦理委员会审批。

2 方法

2.1 检测患者癌组织 Runx3、NOB1、NK-1R 表达水平 取宫颈癌患者术中切除的癌组织置于冻存管中并放液氮中保存,随后迅速转移至 -80 °C 环境下储存。试验操作参照 Trizol 试剂盒说明书(上海海方生物技术有限公司,货号:EZB-TZ1-L)分离提取总 RNA,随后按照试剂盒反转录合成 cDNA(北京拜尔迪生物技术有限公司,货号:BN12028),采用 qRT-PCR 仪检测患者 Runx3、NOB1、NK-1R 相对表达量,内参为 β -actin,引物序列见表 1。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法(Ct 为循环阈值),并统计出目的基因 Runx3、NOB1、NK-1R 的相对表达量。

表 1 qRT-PCR 引物序列
Table 1 qRT-PCR Primer Sequence

| 基因 | 上游引物 5'-3' | 下游引物 5'-3' |
|----------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Runx3 | CCGCTCGAGATGCGTATTC CCGTAGACCC | AAGGGATCCTCAGTAGGGC CGCCACA |
| NOB1 | GAAAGAACAACGCCCTGG | CAGCCTTGATGACCTAAGC |
| NK-1R | GGGACTCCTCTGACCGCTAC | TCCAGGCGGTGACTTTGTA |
| β -actin | CCTTCTGGGCATGGAGTC | GAGGAGCAATGATCTTGAT CTTC |

2.2 宫颈癌患者 HPV 感染检查 使用宫颈脱落细胞取样器(麦瑞科林科技有限公司)在研究组患者宫颈外口黏膜处取样(采集时间为前 3 d 内无性生活、无阴道用药史及非月经期间),置于 -20 °C 储存备用。HPV 感染基因分型检测应用第二代杂交捕获技术测定 HPV-DNA,依照 HPV 分型检测试剂盒说明书操作(上海羽喙生物科技有限公司,货号:YDLC-15805)。阴性是 DNA 负荷量 < 1.0 RLU/CO,阳性是 ≥ 1.0 RLU/CO^[9],其中高危 HPV 感染基因型为 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68,低危 HPV 感染基因型为 HPV6、11、40、42、

43、44,依据 HPV 感染检查结果及基因分型,将研究组分为高危型组($n=62$)、低危型组($n=47$)。

3 观察指标

收集不同 HPV 感染基因型患者的年龄、体质量指数(BMI)、性生活时间、产次、临床分期等临床资料,进行组间比较。

4 统计学分析

SPSS 25.0 软件分析数据,计数资料均呈高斯分布,以 $[n(\%)]$ 表示,用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用独立样本 t 检验;影响宫颈癌患者 HPV 感染情况的相关因素用多因素 Logistic 回归分析;用 ROC 曲线分析宫颈癌患者 Runx3、NOB1、NK-1R 水平对宫颈癌患者高危型 HPV 感染的诊断价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1 癌组织 Runx3、NOB1、NK-1R 表达水平比较

109 例研究组 Runx3、NOB1、NK-1R 表达水平分别为 0.65 ± 0.13 、 1.49 ± 0.30 、 1.32 ± 0.25 ,100 例对照组分别为 1.04 ± 0.25 、 1.02 ± 0.23 、 1.03 ± 0.19 ,与对照组比较,研究组 NOB1、NK-1R 表达水平显著升高,Runx3 表达水平显著下降($t=14.315$ 、 12.627 、 9.378 ,均 $P < 0.05$)。

2 不同 HPV 感染类型患者癌组织 Runx3、NOB1、NK-1R 水平及临床资料的比较

高危型组和低危型组年龄、BMI、产次、性生活时间、临床分期相比,差异不显著($P > 0.05$);高危型组发生淋巴结转移占比、低分化程度占比、NOB1、NK-1R 表达水平显著高于低危型组,而 Runx3 表达水平低于低危型组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同 HPV 感染类型患者癌组织 Runx3、NOB1、NK-1R 水平及临床资料的比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 2 Comparison of Runx3, NOB1, NK-1R levels and clinical data in cancer tissues of patients with different HPV infection types

| 临床资料 | 高危型组 ($n=62$) | 低危型组 ($n=47$) | χ^2/t 值 | P 值 |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------|-------|
| 年龄(岁) | 37.29 ± 5.18 | 38.31 ± 5.24 | 1.013 | 0.313 |
| BMI(kg/m^2) | 22.35 ± 2.27 | 22.46 ± 2.33 | 0.248 | 0.805 |
| 产次 | | | | |
| ≥ 3 | 17(27.42) | 14(29.79) | 0.074 | 0.786 |
| < 3 | 45(72.58) | 33(70.21) | | |
| 性生活时间(年) | 12.48 ± 7.57 | 12.61 ± 6.49 | 0.094 | 0.925 |
| 临床分期 | | | | |
| I 期 | 27(43.55) | 18(38.30) | 0.304 | 0.581 |
| II 期 | 35(56.45) | 29(61.70) | | |
| 淋巴结转移 | | | | |
| 有 | 21(33.87) | 7(14.89) | 5.044 | 0.025 |
| 无 | 41(66.13) | 40(85.11) | | |
| 分化程度 | | | | |
| 中、高分化 | 17(27.42) | 22(46.81) | 4.374 | 0.036 |
| 低分化 | 45(72.58) | 25(53.19) | | |
| Runx3 | 0.57 ± 0.12 | 0.76 ± 0.15 | 7.346 | 0.000 |
| NOB1 | 1.67 ± 0.33 | 1.25 ± 0.27 | 7.105 | 0.000 |
| NK-1R | 1.48 ± 0.26 | 1.12 ± 0.23 | 7.519 | 0.000 |

3 多因素 logistic 回归分析宫颈癌患者 HPV 感染情况的影响因素

以宫颈癌患者 HPV 感染情况为因变量(高危型=1,低危型=0),以上述表 3 中有显著差异的因素[淋巴结转移(是=1,否=0)、分化程度(低分化=1,中、高分化=0)、Runx3(实测值)、NOB1(实测值)、NK-1R(实测值)为自变量,行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,淋巴结转移、分化程度、Runx3、NOB1、NK-1R 为宫颈癌患者高危型 HPV 感染的影响因素($P < 0.05$),见表 3。

表 3 分析宫颈癌患者 HPV 感染情况的影响因素
Table 3 Analysis of Factors Influencing HPV Infection in Cervical Cancer Patients

| 自变量 | β | SE | Wald | P | OR | 95%CI |
|-------|---------|-------|-------|-------|-------|-------------|
| Runx3 | -1.16 | 0.418 | 5.909 | 0.015 | 0.362 | 0.160~0.821 |
| NOB1 | 0.828 | 0.385 | 4.627 | 0.031 | 2.289 | 1.076~4.868 |
| NK-1R | 0.721 | 0.263 | 7.521 | 0.006 | 2.057 | 1.228~3.444 |
| 淋巴结转移 | 0.928 | 0.391 | 5.631 | 0.018 | 2.529 | 1.175~5.442 |
| 分化程度 | 0.970 | 0.425 | 5.205 | 0.023 | 2.637 | 1.146~6.066 |

4 Runx3、NOB1、NK-1R 水平对宫颈癌患者高危型 HPV 感染的诊断价值

Runx3、NOB1、NK-1R 三者联合诊断宫颈癌患者高危型 HPV 感染的曲线下面积(AUC)分别为 0.946,优于各自单独诊断($Z_{三者联合-Runx3} = 2.113$ 、 $Z_{三者联合-NOB1} = 2.634$ 、 $Z_{三者联合-NK-1R} = 2.538$, $P = 0.035$ 、 0.008 、 0.011),其敏感度及特异度分别为 95.16%、89.36%,见表 4 和图 1。

表 4 Runx3、NOB1、NK-1R 水平对宫颈癌患者高危型 HPV 感染的诊断价值

Table 4 Diagnostic value of Runx3, NOB1, NK-1R levels for high-risk HPV infection in cervical cancer patients

| 变量 | AUC | 最佳截断值 | 95% CI | 敏感度 (%) | 特异度 (%) | Youden 指数 |
|-------|-------|-------|-------------|---------|---------|-----------|
| Runx3 | 0.859 | 0.62 | 0.780~0.919 | 67.74 | 87.23 | 0.550 |
| NOB1 | 0.831 | 1.49 | 0.747~0.896 | 72.58 | 82.98 | 0.556 |
| NK-1R | 0.836 | 1.34 | 0.752~0.900 | 66.13 | 91.49 | 0.576 |
| 三者联合 | 0.946 | — | 0.886~0.980 | 95.16 | 89.36 | 0.845 |

讨 论

宫颈癌是女性最常见的癌症之一,发病率约占全球女性癌症总数的 6.5%,若定期进行 HPV 感染筛查有利于预防宫颈癌^[10]。宫颈癌的发病原因有多种因素造成,其中 HPV 感染是宫颈癌发生的主要致病因素,尤其是高危型 HPV 持续感染可表达出病毒致癌基因,可能增加基因组的不稳定性、体细胞突变积累及 HPV 整合到宿主基因组中,导致宫颈癌发生^[11]。然而,宫颈癌的早期临床症状无特异性表现,当患者首次确诊时已错过早期有效治疗,继而导致预后较差,如果

可以及早检测出高危型 HPV 感染,可能有效预防宫颈癌^[12]。因此,为降低宫颈癌患病率,需探寻敏感性指标用于筛查高危型 HPV 感染患者,这也是临床研究的重中之中。

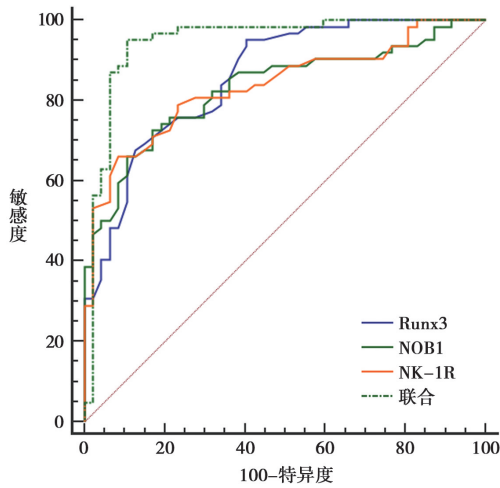


图 1 Runx3、NOB1、NK-1R 诊断宫颈癌患者高危型 HPV 感染的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of Runx3, NOB1, NK-1R for diagnosing high-risk HPV infection in cervical cancer patients

Runx3 是 Runt 结构域核转录调节因子家族的成员,参与细胞发育、增殖、分化、衰老、DNA 修复和炎症等多种生物过程中,包含一个进化上保守的 Runt DNA 结合结构域和一个 C 末端反式激活结构域,其主要表现为抑癌基因,在胃癌、宫颈癌、乳腺癌等许多癌症中经常失活,影响癌症的发展过程^[13]。Gao 等^[14]研究发现,Runx3 在宫颈癌中呈显著下调,上调 Runx3 表达可抑制宫颈癌细胞迁移、侵袭和增殖,加速细胞凋亡,提示 Runx3 在癌症发展过程扮演重要角色,Runx3 基因的表达可能与宫颈癌的发生和发展有关。Zhang 等^[15]研究学者报道,HPV 感染被认为是头颈部细胞癌发展的相关致病因素,Runx3 在头颈部细胞癌中呈低表达,且 Runx3 与患者 HPV 感染呈显著负相关,提示 Runx3 表达水平可能与头颈部细胞癌 HPV 感染患者有密切联系,而 HPV 感染也是宫颈癌主要致病因素,推测 HPV 感染情况可能与 Runx3 表达水平有关。本研究中发现,与宫颈癌无 HPV 感染患者比较,宫颈癌 HPV 感染患者 Runx3 表达水平显著下降,且高危型患者 Runx3 表达水平低于低危型,表明 Runx3 水平与宫颈癌患者 HPV 感染分型有密切相关。Runx3 为宫颈癌患者高危型 HPV 感染的影响因素,提示 Runx3 水平变化可能影响高危型 HPV 感染患者的发生。Runx3 水平诊断宫颈癌患者高危型 HPV 感染的 AUC 为 0.859,表明 Runx3 表达对宫颈癌患者高危型 HPV 感染有一定的诊断效能,实时监测 Runx3 水平对评估高危型 HPV 感染有一定积极作

用,对预防宫颈癌的发生也有重要意义。

NOB1 已被证明是参与蛋白质降解的 26S 蛋白酶体生物发生的重要因子,该蛋白含有一个 PiLT 氨基末端结构域和一个 C 末端锌带结构域,由 9 个外显子和 8 个内含子组成,定位于人染色体 16q22.1 上,NOB1 参与多种癌症细胞的发展进程,可能具有调节细胞增殖的潜力^[16]。Dong 等^[17]研究发现,NOB1 在甲状腺癌组织中显著上调,NOB1 表达下调显著抑制甲状腺癌细胞增殖、迁移和侵袭,提示 NOB1 高表达水平可能影响甲状腺癌中的发展过程,推测 NOB1 可能在宫颈癌或其他类型癌症中起关键性作用。有研究报告^[18],NOB1 是卵巢癌进展的功能调节因子,NOB1 在卵巢癌中高表达,NOB1 的下调通过诱导细胞凋亡来抑制卵巢癌细胞增殖,表明 NOB1 能够作为卵巢癌的潜在治疗靶点。Jin 等^[19]研究发现,NOB1 在宫颈癌中呈高表达,且 miR-612 靶向宫颈癌细胞中的 NOB1,提示这可能与临床分期和淋巴结转移有关,说明 miR-612 通过下调 NOB1 表达来抑制宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭并诱导细胞凋亡。在本研究中,宫颈癌 HPV 感染患者 NOB1 水平高于对照组,且高危型患者 NOB1 表达水平高于低危型,表明宫颈癌患者 NOB1 水平可能随着宫颈癌 HPV 感染程度增加而升高。NOB1 为宫颈癌患者高危型 HPV 感染的影响因素,提示 NOB1 高表达对高危型 HPV 感染的发生有较大的促进作用。NOB1 水平诊断宫颈癌患者高危型 HPV 感染的 AUC 为 0.831,当 NOB1 水平高于 1.49 时,对高危型 HPV 感染的发生有一定的诊断价值。

NK-1R 位于人类基因位于 2 号染色体上,是一种分布在外周组织和神经系统中的速激肽受体,可参与各种免疫反应、神经源性炎症、疼痛和抑郁,其与 SP 结合后,SP/NK-1R 通过调节肿瘤细胞增殖、迁移、转移和血管生成参与癌症病理生理过程^[20]。Gonzalez-Moles 等^[21]研究发现,NK-1R 在头颈癌中呈显著上调,SP 和 NK-1R 的上调是参与头颈部癌变的致癌事件,可能在恶性的早期阶段起作用,表明 SP/NK-1R 可作为头颈癌潜在治疗靶点,推测 NK-1R 水平可能参与宫颈癌的发生、发展。研究发现,NK-1R 在胰腺癌组织中表达量为高表达,通过抑制 NK-1R/Akt/NF- κ B 信号通路可以消除 SP 对胰腺癌的增殖作用^[22],提示 SP/NK-1R 可促进胰腺癌的进展,推测 NK-1R 可能与宫颈癌的发展过程有一定关系。在本研究中,宫颈癌 HPV 感染患者 NK-1R 水平高于对照组,且高危型患者 NK-1R 表达水平高于低危型,表明宫颈癌患者 NK-1R 水平变化与 HPV 感染情况有关。NK-1R 为影响宫颈癌患者高危型 HPV 感染的相关因素,提示 NK-1R 高表达对高危型 HPV 感染的发生可

能产生一定影响。NK-1R 水平诊断宫颈癌患者高危型 HPV 感染的 AUC 为 0.836, 表明检测 NK-1R 水平对高危型 HPV 感染的发生有较好的诊断价值。本研究进一步分析 Runx3、NOB1、NK-1R 联合检测对诊断宫颈癌患者高危型 HPV 感染的 AUC 为 0.946, 高于各自单独诊断, 表明三者联合对高危型 HPV 感染具有更高的诊断价值, 对预防疾病病情加重和降低宫颈癌的患病率可能有积极作用。

综上所述, 宫颈癌 HPV 感染患者及其高危型患者 NOB1、NK-1R 表达水平显著升高, Runx3 表达水平显著降低, 三者联合检测对宫颈癌患者高危型 HPV 感染有更高的诊断价值。然而, Runx3、NOB1、NK-1R 参与宫颈癌患者高危型 HPV 感染的具体发病机理仍不清楚, 后续需深入探究。

【参考文献】

- [1] Rajaram S, Gupta B. Screening for cervical cancer: Choices & dilemmas[J]. Indian J Med Res, 2021, 154(2): 210-220.
- [2] Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, et al. Cervical Cancer Screening: A Review[J]. JAMA, 2023, 330(6): 547-558.
- [3] Jiang W, Austin RM, Zhang H, et al. The clinical utility of extended high-risk HPV genotyping in women with ASC-US cytology[J]. Am J Clin Pathol, 2022, 158(4): 472-479.
- [4] Otani S, Date Y, Ueno T, et al. Runx3 is required for oncogenic Myc upregulation in p53-deficient osteosarcoma[J]. Oncogene, 2022, 41(5): 683-691.
- [5] Ren Z, Yao L, Liu J, et al. Silencing NOB1 can affect cell proliferation and apoptosis via the C-Jun N-terminal kinase pathway in colorectal cancer[J]. J Invest Surg, 2021, 34(8): 819-825.
- [6] Cove as R, Rodriguez FD, Robinson P, et al. The repurposing of non-peptide neurokinin-1 receptor antagonists as antitumor drugs: An urgent challenge for aprepitant[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(21): 15936.
- [7] Ding G, Wang T, Han Z, et al. Substance P containing peptide gene delivery vectors for specifically transfecting glioma cells mediated by a neurokinin-1 receptor[J]. J Mater Chem B, 2021, 9(32): 6347-6356.
- [8] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical cancer, version 3. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(1): 64-84.
- [9] 谢春, 朱海东. 高危型 HPV 病毒载量与宫颈癌及癌前分型的关联性分析[J]. 重庆医学, 2018, 7(9): 1287-1289.
- [10] Jha AK, Mithun S, Sherkhane UB, et al. Systematic review and meta-analysis of prediction models used in cervical cancer[J]. Artif Intell Med, 2023, 139(1): 102549.
- [11] Revathidevi S, Murugan AK, Nakaoka H, et al. APOBEC: A molecular driver in cervical cancer pathogenesis[J]. Cancer Lett, 2021, 496(1): 104-116.
- [12] Arbyn M, Simon M, de Sanjose S, et al. Accuracy and effectiveness of HPV mRNA testing in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(7): 950-960.
- [13] Toska A, Modi N, Chen LF. RUNX3 meets the ubiquitin-proteasome system in cancer[J]. Cells, 2023, 12(5): 717.
- [14] Gao QQ, Zhou B, Yu X Z, et al. Transcriptome changes induced by RUNX3 in cervical cancer cells in vitro[J]. Oncol Lett, 2020, 19(1): 651-662.
- [15] Zhang C, Chen H, Deng Z, et al. DGCR8/miR-106 axis enhances radiosensitivity of head and neck squamous cell carcinomas by downregulating RUNX3[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7(1): 582097.
- [16] Jiang Y, Wang C, Zhou S. Targeting tumor microenvironment in ovarian cancer: Premise and promise[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873(2): 188361.
- [17] Dong S, Xue S, Sun Y, et al. MicroRNA-363-3p downregulation in papillary thyroid cancer inhibits tumor progression by targeting NOB1[J]. J Invest Med, 2021, 69(1): 66-74.
- [18] Shi Z, Zhou X, Bao M, et al. miRNA-612 suppresses ovarian cancer cell tumorigenicity by downregulating NOB1[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(6): 3904-3914.
- [19] Jin Y, Zhou X, Yao X, et al. MicroRNA-612 inhibits cervical cancer progression by targeting NOB1[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(5): 3149-3156.
- [20] Garcia-Aranda M, Tellez T, McKenna L, et al. Neurokinin-1 receptor (NK-1R) antagonists as a new strategy to overcome cancer resistance[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(9): 2255.
- [21] Gonzalez-Moles MA, Ramos-Garcia P, Esteban F. Significance of the overexpression of substance P and its receptor NK-1R in head and neck carcinogenesis: A systematic review and Meta-analysis[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(6): 1349.
- [22] Ji T, Ma K, Wu H, et al. A Substance P (SP)/neurokinin-1 receptor axis promotes perineural invasion of pancreatic cancer and is affected by lncRNA LOC389641[J]. J Immunol Res, 2022, 2022(1): 5582811.

【收稿日期】 2024-06-23 【修回日期】 2024-09-05