

• 肿瘤专栏 •

# 过表达 SALL4 促进人宫颈癌细胞系的迁移和侵袭

陈茜, 陈梅\*

(西安交通大学第一附属医院生殖医学科, 陕西 西安 710061)

**[摘要]** 目的 研究类 spalt 转录因子 4 (spalt-like transcription factor 4, SALL4) 对人宫颈癌细胞系 HeLa、SiHa 迁移和侵袭的影响, 并探讨其可能的分子机制。方法 利用分子克隆技术构建 SALL4 过表达质粒 pCAG-IRES2-AcGFP1-Neo-SALL4, 并转染至 HeLa、SiHa 细胞, 通过新霉素(G418)筛选稳定过表达 SALL4 的 HeLa、SiHa 细胞株。采用细胞划痕实验检测细胞的迁移能力, Transwell 小室法检测细胞迁移和侵袭能力; Western blot 检测波形蛋白(Vimentin)、E-钙黏素(E-cadherin)、Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)、信号传导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、细胞因子信号抑制物 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) 等的蛋白表达; real-time qPCR 检测 SOCS1、SALL4 的 mRNA 水平; 应用 JAK/STAT 通路抑制剂 WP1066 处理 SALL4 过表达的人宫颈癌细胞系, Western blot 检测 Vimentin、SOCS1 等的表达情况。结果 与对照组相比, 过表达 SALL4 的 HeLa 和 SiHa 细胞在 48 h 的划痕愈合率和 Transwell 小室迁移和侵袭穿膜细胞数均显著升高 ( $P < 0.05$ ); 过表达 SALL4 组的 Vimentin、p-JAK2、p-STAT3 蛋白水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 而 SOCS1 的蛋白水平和 mRNA 水平显著减低 ( $P < 0.05$ )。WP1066 处理 SALL4 过表达的 HeLa 和 SiHa 细胞后, 与二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO) 处理组比较, SOCS1 蛋白水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 而 Vimentin 蛋白水平明显降低 ( $P < 0.05$ )。结论 SALL4 能促进人宫颈癌细胞系的迁移和侵袭, 可能与靶向调控 JAK/STAT 信号通路有关。

**[关键词]** 宫颈肿瘤; 迁移与侵袭; JAK/STAT 信号通路 doi: 10.3969/j.issn.1007-3205.2025.10.007

**[中图分类号]** R737.33

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-3205(2025)10-1160-08

## SALL4 overexpression promotes the migration and invasion of human cervical cancer cell line

CHEN Qian, CHEN Mei\*

(Department of Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shanxi Province, Xi'an 710061, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the effect of spalt-like transcription factor 4 (SALL4) on the migration and invasion of human cervical cancer cell lines HeLa and SiHa and its potential molecular mechanism. **Methods** Overexpression plasmid of SALL4 (pCAG-IRES2-AcGFP1-Neo-SALL4) was successfully constructed, and was transfected into HeLa and SiHa cells. The cell lines HeLa and SiHa stably expressing SALL4 were screened by neomycin (G418). The cell migration ability was detected by cell scratch assay, and the cell migration and invasion ability was detected by Transwell chamber method. The expression of Vimentin, E-cadherin, Janus kinase 2 (JAK2), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) proteins were detected by Western blot and the mRNA level of SOCS1 and SALL4 were detected by real-time PCR. JAK/STAT pathway inhibitor WP1066 was used to treat the SALL4-overexpressing human cervical cancer cell lines, and then

[收稿日期] 2025-04-10

[基金项目] 国家自然科学基金(82203465); 陕西省自然科学基金  
基础研究计划(2020JM-385)

[作者简介] 陈茜(1989-), 女, 陕西洛南人, 西安交通大学第一  
附属医院主治医师, 医学硕士, 从事生殖系统肿瘤诊治研究。

\* 通信作者。E-mail: chenmei79@126.com

Western blot was used to detect the expression of SOCS1 and Vimentin. **Results** The wound healing rate of HeLa and SiHa cells in SALL4 overexpressing group at 48 h, and the counting of transmembrane cell migration and invasion in Transwell chamber were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The protein level of Vimentin, p-JAK2 and p-STAT3 in SALL4 overexpressing group were significantly increased ( $P < 0.05$ ), while the SOCS1 protein level and mRNA level were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). After SALL4-overexpressing cells were treated by WP1066, the protein levels of SOCS1 were significantly increased ( $P < 0.05$ ), while the protein levels of Vimentin were significantly decreased, as compared with dimethyl sulfoxide treatment group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** SALL4 plays an important role in promoting the migration and invasion of human cervical cancer cell line, which may be related to the targeted regulation of JAK/STAT signaling pathway.

**[Key words]** uterine cervical neoplasms; migration and invasion; JAK/STAT signaling pathway

宫颈癌是常见的女性恶性肿瘤,严重威胁女性生殖健康,目前全球每年有30余万名女性死于宫颈癌<sup>[1]</sup>。中国作为发展中国家,每年宫颈癌的发生和死亡人数约占全球的1/3<sup>[2]</sup>。尽管这些年在宫颈癌病因学研究方面取得了可喜的进展,但在临床治疗中仍然面临着复发、转移及耐药问题<sup>[3]</sup>。随着分子生物学研究的深入,探寻与宫颈癌相关的分子靶标,为临床宫颈癌的治疗探寻新的思路至关重要。人类婆罗双树样基因4(spalt-like transcription factor 4, SALL4)位于20号染色体q13,作为一种锌指蛋白转录因子,SALL4在胚胎干细胞转录网络中起重要作用。近年来,研究者显示SALL4作为一种原癌基因,参入多种实体肿瘤的发生、发展、侵袭及耐药性,如肝癌、子宫内膜癌、肺癌、胃癌、直/结肠癌等,靶向SALL4有望成为肿瘤治疗的新策略<sup>[4-7]</sup>。SALL4在宫颈癌的研究甚少,前期研究<sup>[8]</sup>显示,在宫颈癌细胞中,SALL4通过转录激活连环蛋白1(cadherin-associated protein 1, CTNBN1)上调Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的活性,从而促进宫颈癌细胞的增殖和肿瘤形成能力;并且显示SALL4可能通过调控ABCG2和MDR1诱导人宫颈癌细胞对顺铂的耐药<sup>[9]</sup>。本研究旨在探讨SALL4对人宫颈癌细胞系HeLa、SiHa迁移和侵袭能力的影响及其作用机制。

## 1 材料与 方法

1.1 主要试剂与仪器 鼠抗人SALL4、鼠抗人甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、鼠抗人信号传导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)均购自美国Santa Cruz公司;兔抗人磷酸化信号传导和转录激活因子3

(phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3, p-STAT3)购自美国Cell Signaling Technology公司;兔抗人Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)、兔抗人磷酸化Janus激酶2(phosphorylated Janus kinase 2, p-JAK2)均购自中国万类生物公司;羊抗鼠IgG-HRP购自中国武汉博士德生物工程有限公司;ECL发光液购自美国Millipore公司;脂质体Lipofectamine 2000购自美国Life公司。CO<sub>2</sub>培养箱购自德国Heraeus公司;倒置显微镜和光学显微镜购自日本OLYMPUS公司;real-time PCR仪购自美国Thermo fisher公司。

1.2 SALL4过表达质粒的构建 应用Trizol试剂盒从SiHa细胞中提取RNA,并反转录获取cDNA;在NCBI网站的GeneBank中查找SALL4的基因序列,通过Premier 5.0软件设计SALL4引物<sup>[8]</sup>;利用PCR扩增获得SALL4全长的cDNA片段。应用BamH I和EcoR I限制性内切酶将真核质粒pCAG-IRES2-AcGFP1-Neo和SALL4 DNA片段进行双酶切,回收酶切产物,通过DNA连接酶将SALL4双酶切回收片段及空载体双酶切回收片段进行连接。转化感受态,鉴定阳性克隆,将酶切鉴定和PCR鉴定均为阳性的单克隆菌液送基因公司进行测序,与NCBI网站查询的序列进行比对,挑选完全一致的克隆,-80℃冰箱保存。

1.3 细胞转染及分组 应用含100 g/L链霉素、1 000 mg/L青霉素及10%胎牛血清的DMEM高糖培养基常规培养HeLa和SiHa细胞系,当细胞处于对数增殖期,且融合度达70%~80%时进行转染。应用脂质体2000,分别将重组质粒pCAG-IRES2-AcGFP1-Neo-SALL4和空质粒pCAG-IRES2-AcGFP1-Neo转染至HeLa和SiHa细胞中,利用G418(1 000 g/L)筛选阳性克隆,将单细胞克

隆挑至 24 孔板中培养,提取总蛋白,通过 Western blot 实验鉴定 SALL4 的表达情况,将稳定过表达 SALL4 的阳性细胞扩增培养后传代、冻存。将转染重组质粒的阳性克隆分别命名为 HeLa-SALL4 和 SiHa-SALL4,转染空质粒的对照细胞分别命名为 HeLa-GFP 和 SiHa-GFP。

**1.4 细胞划痕实验** 将 SALL4 过表达的 HeLa 和 SiHa 细胞及其各自的对照细胞分别接种于 35 mm 培养皿中,细胞数量要求贴壁后能铺满皿底,培养 24 h 后,垂直于皿底用 1 mL 枪头进行划痕,用无菌 PBS 液清洗培养皿,当划痕产生的细胞碎片完全去除后,加入无血清 DMEM 培养基,拍照(0 h),并记录拍照的位置。然后置于培养箱中继续培养,24 h、48 h 后分别取出拍照。实验重复 3 次。

**1.5 Transwell 小室法** 待基质胶 4 ℃ 过夜融化后,用无血清 DMEM 培养基按 1:8 的比例进行稀释,将 100 μL 稀释后的基质胶加入每个 Transwell 小室中,然后把小室放入 24 孔板中,置于细胞培养箱中 2 h(迁移实验不包括此步)。分别在 Transwell 小室的上室和下室加入 500 μL 无血清 DMEM 培养基,置于细胞培养箱中 30 min。用无血清 DMEM 培养基将处于对数增殖期的各组细胞调整至细胞浓度为  $2 \times 10^5$  个/mL,将 400 μL 细胞悬液加入小室的上室,1 mL 含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基加入小室的下室,置入细胞培养箱中常规培养。24 h、48 h 后分别取出小室,75% 乙醇溶液固定,0.1% 结晶紫溶液染色,PBS 充分洗涤。待晾干后显微镜拍照,并计数穿膜细胞数。实验重复 3 次。

**1.6 Western blot** 提取总蛋白并定量,常规上样 50 μg 蛋白,70~90 V 电压条件下电泳,采用湿转法将蛋白转至 PVDF 膜,应用脱脂奶在常温下将 PVDF 膜封闭 1 h,加一抗(抗-SALL4 1:500;抗-JAK2 1:500;抗 p-JAK2 1:500;抗-pSTAT3 1:1 000;抗-STAT3 1:1 000;抗-Vimentin 1:500;抗-E-cadherin 1:1 000;抗-SOCS1 1:1 000;抗-SOCS3 1:1 000;抗-GAPDH 1:1 000),置入 4 ℃ 冰箱里孵育过夜。TBST 溶液充分洗膜后,加入相对应的二

抗(1:10 000 稀释)在室温下孵育 1 h,TBST 溶液充分洗涤后,加 ECL 发光液,在全自动化学发光成像分析仪中进行成像分析。实验重复 3 次。

**1.7 RT-qPCR** 常规提取总 RNA,并反转录成 cDNA。根据 NCBI 网站上 Gene bank 中提供的序列设计 Real-time PCR 特异性引物,引物序列: SALL4-F: 5'-GCCACCATGTTCGAGGCGCAAGC-AGGCGAAAC-3', SALL4-R: 5'-TTAGCTGACC-GCAATCTTGT TTTCTTCC-3', SOCS1-F: 5'-CACGCACTTCCGCACATTC-3', SOCS1-R: 5'-TAAGGGCGAAAAGCAGTTCC-3'; SOCS3-F: 5'-CCTGCGCCTCAAGACCTTC-3', SOCS3-R: 5'-GTCCTGCGCTCCAGTAGAA-3'。以反转录产物为模板,按照 SYBR Premix Ex Taq™ II 说明书的反应条件,在 Bio-Rad iQ5 PCR 仪中扩增,每个样品 3 个复管,实验重复 3 次。

**1.8 统计学方法** 应用 SPSS 16.0 统计软件分析数据。计量资料比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 过表达 SALL4 促进宫颈癌细胞的迁移能力** 细胞划痕实验显示,HeLa-SALL4 细胞 24 h 的划痕愈合率与对照组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但 48 h 的划痕愈合率明显高于对照组( $P < 0.05$ )。SiHa-SALL4 细胞的划痕愈合率 24 h 与 48 h 均高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 1、图 1。

**2.2 过表达 SALL4 促进宫颈癌细胞的 Transwell 体外迁移能力** Transwell 迁移实验结果显示,HeLa-SALL4 和 SiHa-SALL4 细胞的 Transwell 小室迁移穿膜细胞数目均明显高于各自对照组( $P < 0.05$ ),见表 2、图 2。

**2.3 过表达 SALL4 促进宫颈癌细胞的 Transwell 体外侵袭能力** Transwell 侵袭实验结果显示,HeLa-SALL4 和 SiHa-SALL4 细胞的 Transwell 小室侵袭穿膜细胞数目均明显高于各自对照组( $P < 0.05$ ),见表 3、图 3。

表 1 过表达 SALL4 对人宫颈癌细胞系划痕愈合率的影响

Table 1 Effect of SALL4 overexpression on the wound healing rate in human cervical cancer cell lines

( $n=3, \bar{x} \pm s, \%$ )

组别	划痕愈合率		组别	划痕愈合率	
	24 h	48 h		24 h	48 h
HeLa-GFP 组	17.62±3.58	23.36±2.64	SiHa-GFP 组	18.99±2.12	26.69±3.21
HeLa-SALL4 组	33.47±1.47	52.12±1.95	SiHa-SALL4 组	33.55±13.08	52.34±0.88
<i>t</i> 值	2.233	13.200	<i>t</i> 值	3.456	10.150
<i>P</i> 值	0.089	<0.001	<i>P</i> 值	0.026	<0.001

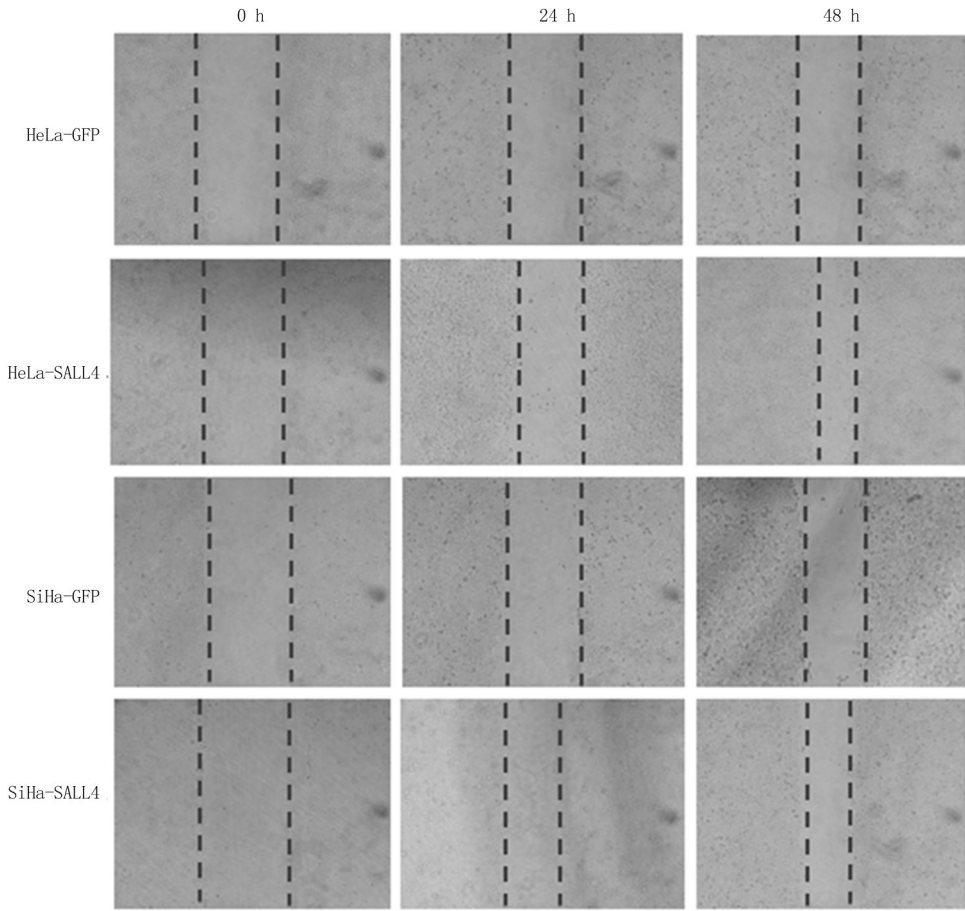


图 1 过表达 SALL4 促进宫颈癌细胞的划痕愈合 (scale bar = 50  $\mu\text{m}$ ,  $\times 400$ )

Figure 1 SALL4 overexpression promoting wound healing of cervical cancer cells (scale bar = 50  $\mu\text{m}$ ,  $\times 400$ )

表 2 过表达 SALL4 对人宫颈癌细胞系 Transwell 迁移能力的影响

Table 2 Effect of SALL4 overexpression on the migration ability in human cervical cancer cell lines in the Transwell assay  
( $n=3, \bar{x} \pm s$ , 个/视野)

组别	迁移细胞数	组别	迁移细胞数
HeLa-GFP 组	90.67 $\pm$ 6.66	SiHa-GFP 组	95.00 $\pm$ 7.21
HeLa-SALL4 组	292.67 $\pm$ 9.61	SiHa-SALL4 组	251.67 $\pm$ 15.95
<i>t</i> 值	29.930	<i>t</i> 值	15.000
<i>P</i> 值	<0.001	<i>P</i> 值	<0.001

表 3 过表达 SALL4 对人宫颈癌细胞系 Transwell 侵袭能力的影响

Table 3 Effect of SALL4 overexpression on the invasion ability in human cervical cancer cell lines in the Transwell assay  
( $n=3, \bar{x} \pm s$ , 个/视野)

组别	侵袭细胞数	组别	侵袭细胞数
HeLa-GFP 组	114.33 $\pm$ 6.03	SiHa-GFP 组	103.67 $\pm$ 7.31
HeLa-SALL4 组	300.33 $\pm$ 10.68	SiHa-SALL4 组	255.00 $\pm$ 12.53
<i>t</i> 值	26.421	<i>t</i> 值	18.030
<i>P</i> 值	<0.001	<i>P</i> 值	<0.001

2.4 过表达 SALL4 可能通过 JAK/STAT 信号通路促进宫颈癌细胞迁移和侵袭 应用 Western blot 方法检测侵袭相关基因及 JAK/STAT 通路相关基因的蛋白表达情况,结果显示,过表达 SALL4 的

HeLa 和 SiHa 细胞中 Vimentin、p-JAK2、p-STAT3 的蛋白水平明显高于对照组, JAK/STAT 信号通路的负向调节子 SOCS1 的表达水平明显低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见图 4,表 4,5。

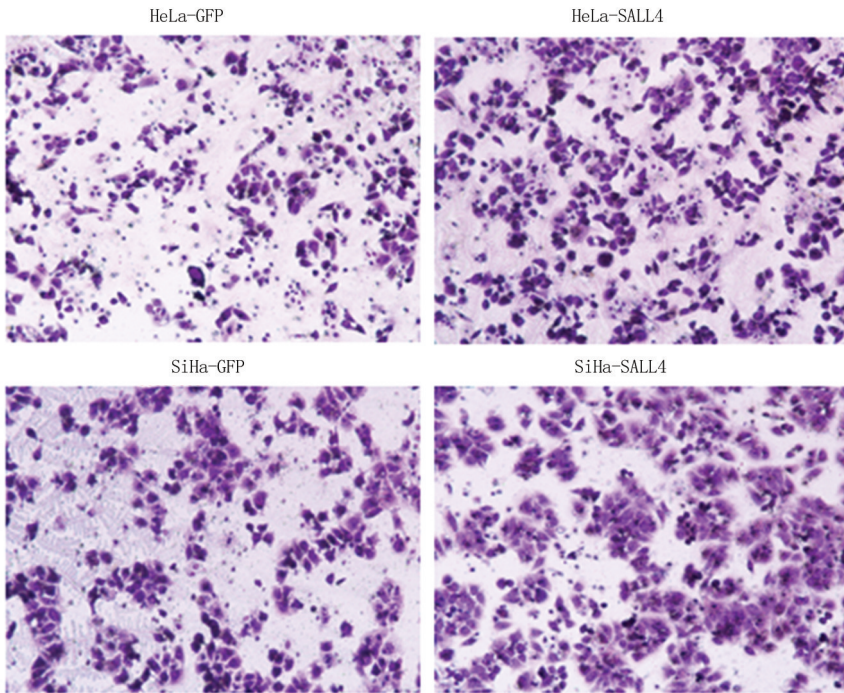


图2 过表达 SALL4 促进宫颈癌细胞的 Transwell 体外迁移能力 (scale bar=50  $\mu$ m, 结晶紫染色  $\times$ 400)

Figure 2 SALL4 overexpression promoting the in vitro migration ability of cervical cancer cells in the Transwell assay (scale bar=50  $\mu$ m, Crystal violet staining  $\times$ 400)

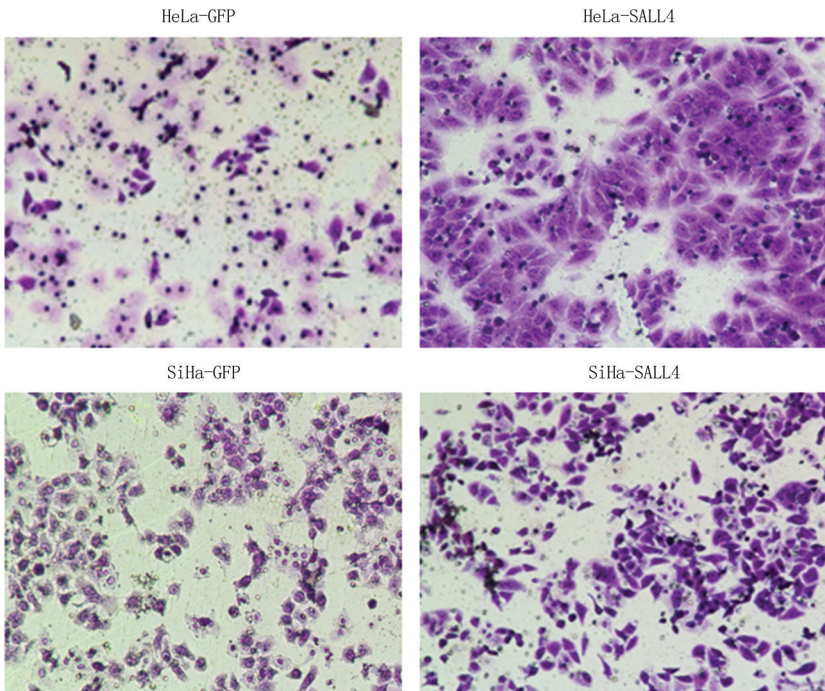


图3 过表达 SALL4 促进宫颈癌细胞的 Transwell 体外侵袭能力 (scale bar=50  $\mu$ m, 结晶紫染色  $\times$ 400)

Figure 3 SALL4 overexpression promoting in vitro invasion ability of cervical cancer cells in the Transwell assay (scale bar=50  $\mu$ m, Crystal violet staining  $\times$ 400)

### 2.5 抑制 JAK/STAT 通路可上调 SOCS1 的表达

与对照组相比,过表达 SALL4 的 HeLa 和 SiHa 细胞中,SOCS1 的 mRNA 的表达水平显著降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 6。应用 JAK/STAT 通路抑制剂 WP1066 处理 HeLa-SALL4 和

SiHa-SALL4 细胞后,与各自的二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 处理组比较,结果显示 Vimentin 的蛋白水平显著降低,SOCS1 的蛋白水平显著升高,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见图 5,表 7,8。

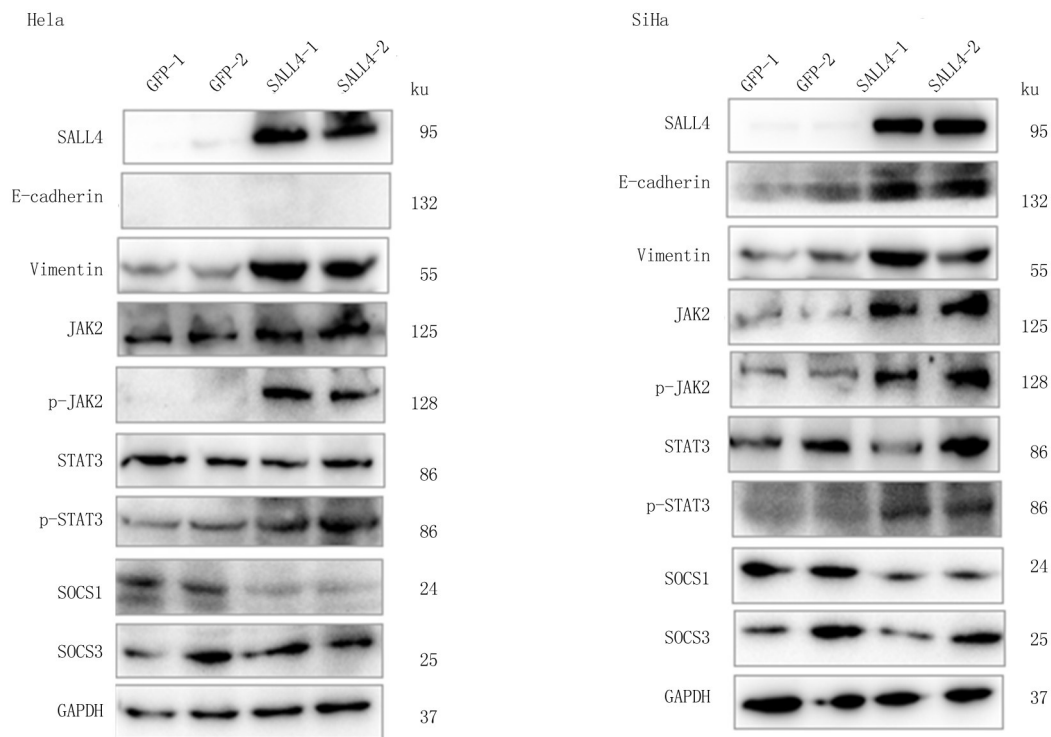


图4 过表达SALL4影响宫颈癌细胞JAK/STAT通路相关基因的蛋白表达

Figure 4 SALL4 overexpression affecting the protein expression of JAK/STAT pathway-related genes in cervical cancer cells

表4 过表达SALL4对HeLa细胞JAK/STAT通路相关蛋白表达的影响

Table 4 Effect of SALL4 overexpression on the related protein's expression of JAK/STAT pathway in HeLa cells

(n=3,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	SALL4	Vimentin	JAK2	p-JAK2	STAT3	P-STAT3	SOCS1	SOCS3
HeLa-GFP组	0.21±0.01	0.65±0.04	0.94±0.05	0.21±0.01	0.98±0.12	0.53±0.03	0.98±0.03	1.08±0.08
HeLa-SALL4组	1.98±0.02	1.87±0.03	1.15±0.04	1.07±0.09	1.10±0.11	1.18±0.05	0.42±0.03	1.13±0.07
t值	168.201	48.194	5.750	17.333	1.302	20.024	24.802	0.752
P值	<0.001	<0.001	0.005	<0.001	0.262	<0.001	<0.001	0.490

表5 过表达SALL4对SiHa细胞JAK/STAT通路相关蛋白表达的影响

Table 5 Effect of SALL4 overexpression on the related protein's expression of JAK/STAT pathway in SiHa cells

(n=3,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	SALL4	Vimentin	JAK2	p-JAK2	STAT3	P-STAT3	SOCS1	SOCS3
SiHa-GFP组	0.81±0.03	0.61±0.03	0.39±0.04	0.39±0.04	1.01±0.17	0.40±0.05	0.86±0.11	0.81±0.22
SiHa-SALL4组	1.15±0.06	1.37±0.03	1.28±0.05	1.94±0.21	1.09±0.16	0.89±0.05	0.43±0.03	0.78±0.17
t值	24.772	35.181	23.073	11.670	0.572	11.382	6.873	0.154
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.599	<0.001	0.002	0.811

表6 过表达SALL4下调人宫颈癌细胞系中SOCS1的mRNA表达水平

Table 6 The mRNA level of SOCS1 that were significantly downregulated by SALL4 in human cervical cancer cell lines

(n=3,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	SALL4	SOCS1	SOCS3	组别	SALL4	SOCS1	SOCS3
HeLa-GFP组	1.06±0.06	1.05±0.11	1.01±0.12	SiHa-GFP组	0.93±0.11	1.06±0.21	0.95±0.13
HeLa-SALL4组	4.92±0.42	0.44±0.08	1.02±0.15	SiHa-SALL4组	5.14±0.30	0.39±0.05	1.13±0.07
t值	15.934	7.921	0.094	t值	23.281	5.483	1.243
P值	<0.001	0.001	0.929	P值	<0.001	0.005	0.282

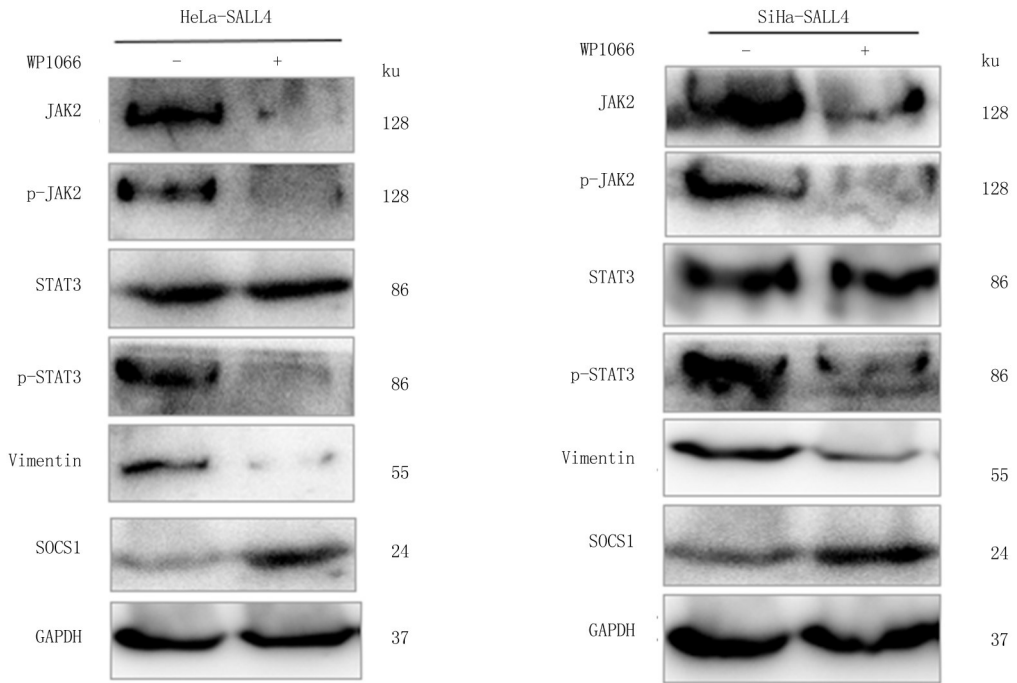


图 5 抑制 JAK/STAT 通路可以上调 SALL4 过表达宫颈癌细胞中 SOCS1 的蛋白表达

Figure 5 Inhibition of JAK/STAT pathway upregulating the SOCS1 protein expression in SALL4 overexpression cervical cancer cells

表 7 制剂 WP1066 可以上调 SALL4 过表达 HeLa 细胞中 SOCS1 的蛋白表达

Table 7 The SOCS1 protein expression was upregulated by inhibitor WP1066 in SALL4 overexpression HeLa cells

(n=3,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	JAK2	p-JAK2	STAT3	P-STAT3	SOCS1	Vimentin
HeLa-SALL4+DMSO 组	1.29±0.10	1.58±0.08	1.12±0.03	2.13±0.09	0.29±0.05	0.88±0.03
HeLa-SALL4+WP1066 组	0.20±0.01	0.21±0.01	1.17±0.04	0.23±0.03	1.26±0.05	0.42±0.02
t 值	29.060	11.670	1.913	36.552	23.302	20.481
P 值	<0.001	<0.001	0.129	<0.001	<0.001	<0.001

表 8 抑制剂 WP1066 可以上调 SALL4 过表达 SiHa 细胞中 SOCS1 的蛋白表达

Table 8 The SOCS1 protein expression was upregulated by inhibitor WP1066 in SALL4 overexpression SiHa cells

(n=3,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	JAK2	p-JAK2	STAT3	P-STAT3	SOCS1	Vimentin
SiHa-SALL4+DMSO 组	1.83±0.05	0.90±0.06	1.15±0.04	2.18±0.11	0.52±0.03	0.82±0.04
SiHaSALL4+WP1066 组	0.54±0.04	0.21±0.01	1.17±0.02	0.60±0.06	1.06±0.08	0.42±0.03
t 值	32.591	19.683	0.720	21.862	10.681	13.593
P 值	<0.001	<0.001	0.510	<0.001	<0.001	<0.001

### 3 讨 论

宫颈癌的发病率和致死率在全球女性恶性肿瘤中位居第四,全球癌症统计结果显示,近年来宫颈癌发病趋于年轻化,对女性健康造成严重的危害,已广泛引起人们的重视<sup>[1]</sup>。经证实高危型人乳头瘤病毒(human papilloma viruses, HPV)感染与宫颈癌发生发展密切相关,但是研究者也显示,宫颈癌的发生是多因素相互作用的结果<sup>[10-11]</sup>。近年来,大量的研究表明一些癌基因和抑癌基因的异常表达参与了宫颈癌的发生发展。

SALL4 是一种原癌基因,它通过各种靶基因或信号通路调节着肿瘤的发生、发展。2006 年首次在急性白血病中显示 SALL4 通过活化 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来促进肿瘤的发生、发展<sup>[12]</sup>,此后,科学家们开展了大量相关研究<sup>[13]</sup>。在肝癌中, SALL4 能通过抑制 PTEN 表达来激活 AKT/PI3K 通路,从而促进肝癌的发生、发展,靶向 SALL4 已成为肝癌治疗的一个新策略<sup>[14-15]</sup>; SALL4 在胃癌中呈高表达,敲低 SALL4 能抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭, SALL4 能结合在 CD44 的启动子区上调 CD44 的表达,从而促进胃癌的进展<sup>[16-17]</sup>; 在子宫内膜癌中, SALL4 通过转录激活 C-myc 促进子

宫内膜癌细胞的迁移和侵袭<sup>[18-19]</sup>。

前期研究已经显示,在宫颈癌组织中 SALL4 呈高表达,在宫颈癌细胞中过表达 SALL4 能促进癌细胞的体外增殖和体内肿瘤形成能力<sup>[8]</sup>。本研究显示,过表达 SALL4 可以促进宫颈癌细胞的迁移和侵袭能力,初步机制研究提示,在宫颈癌细胞中,过表达 SALL4 可以上调 p-JAK2 和 p-STAT3 的表达,表明 SALL4 促进宫颈癌细胞的迁移和侵袭与 JAK/STAT 信号通路的活化有关;应用 JAK/STAT 抑制剂 WP1066 处理 SALL4 过表达的宫颈癌细胞后,Vimentin 的蛋白水平显著降低,进一步验证 SALL4 促进宫颈癌细胞的迁移和侵袭可能是通过 JAK/STAT 信号通路介导的。大量的研究已经证实,JAK/STAT 信号通路参与人类的多种肿瘤的发生发展<sup>[20-21]</sup>,STAT3 是 JAK/STAT 信号通路的关键分子,参与调控人类细胞的增殖、分化与凋亡,在肿瘤的发生、侵袭、转移中也发挥重要作用<sup>[22-23]</sup>。SOCS1 作为一种细胞因子信号抑制物,可以直接作用于 JAK/STAT 信号通路,抑制 JAK 和 STAT 的磷酸化。本研究结果提示,在宫颈癌细胞中,过表达 SALL4 可以下调 SOCS1 的 mRNA 水平;WP1066 处理 SALL4 过表达的宫颈癌细胞后,SOCS1 的蛋白水平显著升高,表明 SALL4 可能通过转录抑制 SOCS1,从而激活 JAK/STAT 信号通路来促进宫颈癌细胞的迁移和侵袭。但是,SALL4 蛋白是否直接结合于 SOCS1 启动子区发挥转录抑制作用有待进一步深入研究。

综上所述,外源性过表达 SALL4 可能通过 JAK/STAT 信号通路促进人宫颈癌细胞系的迁移和侵袭,这为临床宫颈癌的治疗提供了新的分子靶点。但是 SALL4 与 JAK/STAT 信号通路的具体关联机制有待进一步研究,并且 SALL4 促进宫颈癌细胞迁移和侵袭也需在动物体内进一步验证。

#### [参考文献]

[1] Liu Y, Zheng Z. Understanding the global cancer statistics 2022: Growing cancer burden[J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(10): 2274-2276.

[2] 张莉, 方艳, 梁爽爽, 等. 中国肿瘤登记地区宫颈癌发病率趋势分析及预测[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2023, 36(7): 557-563.

[3] 杨雪莹, 项荣武, 魏峰, 等. 基于 PubMed 数据库宫颈癌治疗领域研究热点探析[J]. *临床军医杂志*, 2024, 52(1): 54-58.

[4] Sun B, Xu L, Bi W, et al. SALL4 Oncogenic function in cancers: Mechanisms and Therapeutic Relevance[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2053.

[5] Moein S, Tenen DG, Amabile G, et al. SALL4: An intriguing therapeutic target in cancer treatment[J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2601.

[6] 杜琳琳, 谢飞, 马雪梅. SALL4 的促癌功能及治疗意义[J]. *生物技术进展*, 2023, 13(5): 704-711.

[7] 尹婷立, 景建军, 王滢, 等. SALL4、GS、HSP70 在肝癌组织中的表达及其在早筛中的临床价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(8): 1533-1536.

[8] Chen M, Li L, Zheng PS. SALL4 promotes the tumorigenicity of cervical cancer cells through activation of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway via CTNNB1[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(9): 2794-2805.

[9] 陈梅, 陈茜. SALL4 对宫颈癌细胞顺铂耐药性的影响及其机制[J]. *山西医科大学学报*, 2025, 56(7): 745-750.

[10] 路玲, 张媛媛, 徐瑶, 等. 宫颈癌组织中 HPV16、E6、E7 蛋白水平与患者临床病理特征及预后的关系[J]. *河北医科大学学报*, 2022, 43(8): 931-934.

[11] Włoszek E, Krupa K, Skrop E, et al. HPV and cervical cancer: biology, prevention, and treatment updates[J]. *Curr Oncol*, 2025, 32(3): 122.

[12] Ma Y, Cui W, Yang J, et al. SALL4, a novel oncogene, is constitutively expressed in human acute myeloid leukemia (AML) and induces AML in transgenic mice[J]. *Blood*, 2006, 108(8): 2726-2735.

[13] 何琛, 张秋堂, 汤平. 急性髓系白血病患者血清 SALL4 和 CASP1 表达与预后的关系[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2023, 37(11): 1139-1144.

[14] 尹婷立, 景建军, 王滢. SALL4、GS、HSP70 在肝癌组织中的表达及其在早筛中的临床价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(8): 1533-1536.

[15] Maki H, Hasegawa K. Advances in the surgical treatment of liver cancer[J]. *Biosci Trends*, 2022, 16(3): 178-188.

[16] Yu P, Hu C, Ding G, et al. Mutation characteristics and molecular evolution of ovarian metastasis from gastric cancer and potential biomarkers for paclitaxel treatment[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3771.

[17] 唐永曜, 宋晶, 缪诗琪, 等. 综合生物信息学分析鉴定与胃癌预后相关关键基因[J]. *陆军军医大学学报*, 2022, 44(6): 522-532.

[18] Wu J, Zhou X, Ren J, et al. Glycosyltransferase-related prognostic and diagnostic biomarkers of uterine corpus endometrial carcinoma[J]. *Comput Biol Med*, 2023, 63: 107164.

[19] 张婷婷, 吴英杰, 张丹凤, 等. SALL4 在子宫颈内膜癌中的研究进展[J/CD]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2019, 6(12): 17.

[20] Pennel KAF, Hatthakarnkul P, Wood CS, et al. JAK/STAT3 represents a therapeutic target for colorectal cancer patients with stromal-rich tumors[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 64.

[21] Zhang L, Pan Q, Zhang L, et al. Runt-related transcription factor-1 ameliorates bile acid-induced hepatic inflammation in cholestasis through JAK/STAT3 signaling[J]. *Hepatology*, 2023, (6): 1866-1881.

[22] 陈茜, 刘宪, 崔南, 等. 敲除 EZH2 抑制人宫颈癌细胞系迁移和侵袭[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(3): 396-400.

[23] 窦丹彬, 张新. IL-6/STAT3 在宫颈癌发生发展中作用的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2023, 32(5): 397-400.