

宫颈癌组织中 ANXA8、PGRMC1 和 miR-92a 表达水平 及其与临床病理特征的关系

闵志波, 周冉, 蒲丹, 杨涛
(宜宾市第二人民医院病理科, 四川 宜宾 644000)

[摘要] **目的** 探究宫颈癌患者癌组织中膜联蛋白 A8(annexin A8, ANXA8)、孕激素受体膜组分 1 (progesterone receptor membrane component 1, PGRMC1) 以及微小核糖核酸-92a(microRNA-92a, miR-92a) 的表达及其与临床病理特征的关系。**方法** 收集 2020 年 1 月至 2022 年 3 月宜宾市第二人民医院接治的 69 例宫颈癌患者的宫颈癌和癌旁正常组织 69 例, 采用免疫组织化学法检测 ANXA8 和 PGRMC1 阳性率, Western blot 检测 ANXA8 和 PGRMC1 蛋白表达, RT-PCR 法检测 ANXA8 和 PGRMC1 mRNA 以及 miR-92a 表达水平。此外, 分析 ANXA8、PGRMC1 与 miR-92a 表达的线性相关性及其与宫颈癌患者临床病理特征的关系。**结果** 宫颈癌组织中 ANXA8 和 PGRMC1 阳性率(76.81%、72.46%)高于癌旁正常组织(4.35%、7.25%), miR-92a 表达量高于癌旁正常组织($P < 0.05$)。FIGO 分期越高、分化程度越低以及具有淋巴结转移和宫旁浸润, ANXA8 和 PGRMC1 阳性率以及 miR-92a 表达量越高($P < 0.05$)。**结论** ANXA8、PGRMC1 和 miR-92a 在宫颈癌组织中高表达, 与宫颈癌肿瘤分期、分化程度、转移和浸润等病理特征有关, 可为宫颈癌患者的病理学评估提供可靠依据。

[关键词] 宫颈癌; 膜联蛋白 A8; 孕激素受体膜组分 1; 微小核糖核酸-92a; 临床病理特征

[中图分类号] R737.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)08-0101-08

Expression of ANXA8, PGRMC1, and miR-92a in Cervical Cancer and Their Relationship with Clinicopathological Features

MIN Zhibo, ZHOU Ran, PU Dan, YANG Tao

(Dept. of Pathology, The 2nd People's Hospital of Yibin, Yibin Sichuan 644000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of ANXA8, PGRMC1, and miR-92a in cervical cancer tissues and their relationship with clinicopathological features. **Methods** A total of 69 cervical cancer patients treated at the Second People's Hospital of Yibin City from January 2020 to March 2022 were included in this study. Cervical cancer tissues and adjacent normal tissues from these patients were collected for analysis. Immunohistochemistry was used to detect the positivity of ANXA8 and PGRMC1. Western blot was performed to analyze the protein expression of ANXA8 and PGRMC1. RT-PCR was used to measure the mRNA levels of ANXA8 and PGRMC1, as well as the expression level of miR-92a. The linear correlation among ANXA8, PGRMC1, and miR-92a expression levels, as well as their relationships with the clinical pathological features of cervical cancer patients, were analyzed. **Results** The positive rates of ANXA8 and PGRMC1 in cervical cancer tissues (76.81%, 72.46%) were significantly higher than adjacent tissues (4.35% and 7.25%), and the expression level of miR-92a was significantly higher than adjacent tissues ($P < 0.05$). With higher FIGO stage, lower differentiation degree,

[收稿日期] 2024-04-11

[基金项目] 宜宾市卫生健康医学基金资助项目(2022YW007)

[作者简介] 闵志波(1982~), 男, 四川宜宾人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事宫颈癌的临床诊疗及基础研究工作。

[通信作者] 周冉, E-mail: 121173041@qq.com

lymph node metastasis, and parametrial infiltration, the positivity rates of ANXA8 and PGRMC1 as well as the expression level of miR-92a were higher ($P < 0.05$). **Conclusion** ANXA8, PGRMC1, and miR-92a are highly expressed in cervical cancer tissues, and are related to the pathological characteristics such as tumor staging, differentiation degree, metastasis, and invasion. They can provide a reliable basis for the pathological evaluation of cervical cancer patients.

[**Key words**] Cervical cancer; Annexin A8; Progesterone receptor membrane component 1; microRNA-92a; Clinicopathological features

宫颈癌是严重威胁女性生命健康的恶性肿瘤之一^[1]。不同时期的宫颈癌患者,其临床表现也不尽相同,宫颈癌患者在发病初期的临床表现并不明显,晚期以阴道异常出血等症状较为常见,多数患者在确诊时已处于晚期^[2]。相关研究发现,超过 80% 的宫颈癌患者因肿瘤浸润和转移而死亡^[3]。浸润和转移是导致宫颈癌患者死亡主要原因,及早发现和防止肿瘤浸润和转移对于降低宫颈癌患者死亡率和改善预后都具有重要意义^[4]。

相关研究发现,膜联蛋白 A8(annexin A8, ANXA8)在调节真核生物Ca²⁺信号传导以及调控细胞膜动力学方面中发挥重要作用^[5]。据报道,在卵巢浆液性恶性肿瘤组织中发现 ANXA8 呈现高表达^[6],促进非小细胞肺癌^[7]、膀胱癌^[8]、胃癌^[9]进程。孕激素受体膜组分 1(progesterone receptor membrane component 1, PGRMC1)是 1 种血红素结合蛋白,参与包括细胞色素 P450 调节、自噬、膜运输以及胆固醇生成等多种功能的调节^[10]。研究表明, PGRMC1 的异常表达与头颈癌^[11]、结直肠癌^[12]、乳腺癌^[13] 预后密切相关。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是调控细胞的增殖、分化、凋亡等过程的关键因子^[14]。近期研究发现, miR-92a 在宫颈癌^[15] 和卵巢癌^[16] 中表达异常。但 ANXA8、PGRMC1 和 miR-92a 表达水平宫颈癌组织病理特征的关系仍不清楚。因此,本研究将探讨 ANXA8、PGRMC1 和 miR-92a 在不同病理特征宫颈癌患者中的表达及其对宫颈癌的预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 3 月宜宾市第二人民医院接洽的 69 例宫颈癌患者为研究对象,年龄 31 ~ 69 岁,平均(53.06 ± 9.36)岁,肿瘤直径 0.8 ~ 5.5 cm,平均肿瘤直径(2.80 ± 0.88)cm。其中鳞状细胞癌 45 例、腺癌 24 例。参照 2018 年国际妇产科联盟(federation of gynecology and obstetrics,

FIGO)临床分期(tumor-node-metastasis, TNM)标准^[17]分为 I 期 32 例、II 期 17 例、III 期 20 例;肿瘤细胞分化级分为低分化 39 例、中分化 19 例、高分化 11 例。研究前告知患者及家属,并签署知情同意。本研究获宜宾市第二人民医院伦理委员会批准(2024-024-1)。

纳入标准:(1)符合《宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)》^[18]中宫颈癌相关诊断标准;(2)均顺利完成宫颈癌根治术,术后病理明确诊断为宫颈癌;(3)术前未接受针对宫颈癌的任何手术、放化疗或生物免疫治疗等。排除标准:(1)肝脏、肾脏等重要脏器合并严重器质性病变;(2)合并其他类型的恶性肿瘤者;(3)术前有急慢性感染性疾病、血液系统疾病、自身免疫性疾病等。

1.2 研究方法

1.2.1 免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)

分析 采用 IHC 染色法检测 ANXA8 和 PGRMC1 在组织中的阳性率,染色参考试剂盒说明书进行。将石蜡包埋的宫颈癌组织和癌旁正常组织标本以 5 μm 厚度进行连续切片,充分烘烤后通过苏木素进行染色,柠檬酸修复抗原,随后分别加入稀释的兔抗人 ANXA8 多克隆抗体(美国 R&D 公司),兔抗人 PGRMC1 单克隆抗体(美国 Abcam 公司)(1 : 200),4 ℃ 孵育过夜,过夜后取出加入二抗孵育 20 min,随后采用 3,3'-二氨基联苯胺试剂盒进行显色,之后依次进行苏木素复染、分化、脱水后采用树脂胶封片,在光学显微镜下观察染色情况。

1.2.2 染色结果及判定 ANXA8 阳性染色主要定位于细胞质, PGRMC1 染色阳性表达主要定位于细胞质和细胞膜。从组织细胞染色强度以及染色细胞所占比例 2 方面进行评价^[19]:(1)细胞染色强度:无色、淡黄、棕黄、棕褐色分别记为 0 ~ 3 分;(2)阳性细胞占比:0% ~ 5%、6% ~ 25%、26% ~ 50%、51% ~ 75%、76% ~ 100% 分别记为 0 ~ 4 分。将 2 项评分的成绩作为最终得分,分值 ≥ 2 判定为阳性, < 2 判定为阴性。

1.2.3 RT-PCR 法检测 miR-92a 以及 ANXA8 和 PGRMC1 mRNA 表达

采用 RT-PCR 法检测 miR-92a、ANXA8 和 PGRMC1 mRNA 表达量, 取宫颈癌组织以及癌旁正常组织标本, 按照 Trizol 试剂说明书提取总 RNA, 采用 TaqMan micro RNA 反转录试剂盒进行 micro RNA 逆转录, 采用 SYBR Premix Ex Taq II kit 进行定量 PCR 反应, 设置反应条件为预变性 95 °C, 5 min, 取出降温至 90 °C, 变性 5 s, 迅速降温至 58 °C, 退火 20 s, 温度保持 60 °C, 延伸 45 s, 40 个循环, 重复实验 3 次。miR-92a 正向引物为 5'-AGCTCTACGACTGT-CACTCG-3', 反向引物为 5'-GTATGCATTCTAT-CGTAG-3'; 内参正向引物为 5'-CTCGCTTCG-GCAGCACA-3', 反向引物为 5'-AACGCTTCACGA-ATTTGCGT-3'; ANXA8 正向引物为 5'-GCTTAGGAACCAAGGAGGGT-3', 反向引物为 5'-AAGCTGCTCACATCATCCCT-3'; PGRMC1 正向引物为 5'-AAGGGTGACAGCAAC-AGCTC-3', 反向引物序列为 5'-TTCTGCACACGA-ATGAACTTG-3'; GAPDH 正向引物序列为 5'-AGCCACATCGCTCAGACA-3', 反向引物序列为 5'-GCCCAATACGACCAAATCC-3'。

1.2.4 Western blot 检测 ANXA8 和 PGRMC1 蛋白表达 RIPA 提取的宫颈癌组织以及癌旁正常组织中的总蛋白利用 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳进行分离, 随后转移至聚偏二氟乙烯膜上。将膜封闭于 3% 牛血清白蛋白封闭, 并与一抗(兔抗 ANXA8 抗体, 1:1000; 兔抗 PGRMC1 抗体, 1:1000; 兔抗 GAPDH 抗体, 1:8000, 北京索莱宝)过夜孵育, TBST 洗去多于抗

体, 再与二抗[山羊抗兔 IgG H&L (HRP), 1:2000, Abcam] 室温孵育 2 h。滴加增强化学发光试剂进行显色。Image J 软件分析目的条带灰度值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析, 计数资料采用百分数表示, 组间数据比较采用卡方检验进行; 等级资料组间数据比较采用 Wilcoxon 秩和检验进行; 计量资料用均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 癌和癌旁之间的差异采用配对样本 *t* 检验分析, 非配对样本采用非配对样本 *t* 检验分析 2 组间差异, 单因素方差分析多组间数据差异。Pearson 线性相关性分析 ANXA8、PGRMC1 和 miR-92a 的线性相关性。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ANXA8、PGRMC1 和 miR-92a 在宫颈癌组织和癌旁正常组织的表达

69 例宫颈癌患者的平均年龄 (53.06 ± 9.36) 岁, 肿瘤直径 0.8 ~ 5.5 cm, 平均肿瘤直径 (2.80 ± 0.88) cm。其中鳞状细胞癌 45 例、腺癌 24 例。取患者的癌组织及其对应的癌旁组织, 通过免疫组化染色表明, ANXA8 和 PGRMC1 的阳性表达率(分别为 76.81%、72.46%) 均明显高于癌旁正常组织 (4.35%、7.25%), miR-92a 相对表达量明显高于癌旁正常组织 ($P < 0.05$), 见表 1。RT-qPCR 结果表明, ANXA8 mRNA、PGRMC1 mRNA 和 miR-92a 在宫颈癌组织中的表达高于癌旁正常对照组, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1A ~ 1C。

表 1 ANXA8、PGRMC1 和 miR-92a 在宫颈癌组织和癌旁正常组织的阳性表达 [n (%) / ($\bar{x} \pm s$)]

Tab. 1 Positive expression of ANXA8, PGRMC1, and miR-92a in cervical cancer and adjacent tissues [n (%) / ($\bar{x} \pm s$)]

组织类型	<i>n</i>	ANXA8		PGRMC1		miR-92a
		阳性	阴性	阳性	阴性	
癌旁正常组织	69	3(4.35)	66(95.65)	5(7.25)	64(92.75)	0.90±0.37
宫颈癌组织	69	53(76.81)	16(23.19)	50(72.46)	19(27.54)	4.58±2.08
χ^2/t	/	75.13		61.22		14.63
<i>P</i>	/	<0.001*		<0.001*		<0.001*

* $P < 0.05$ 。

2.2 不同临床病理特征宫颈癌患者中 ANXA8 表达情况

ANXA8 表达与 FIGO 分期、分化程度、淋巴结转移以及宫旁浸润有关。FIGO 分期越高、分化程度越低, ANXA8 阳性率越高, 差异有统计学意

义 ($P < 0.05$); 淋巴结转移和宫旁浸润的 ANXA8 阳性率分别明显高于无淋巴结转移和无宫旁浸润 ($P < 0.05$), 见表 2。IHC 及 Western blot 检测表明, 宫颈癌组织中 ANXA8 阳性率和蛋白表达 ($P < 0.001$) 高于癌旁正常对照组, 见图 2A ~ 2B。

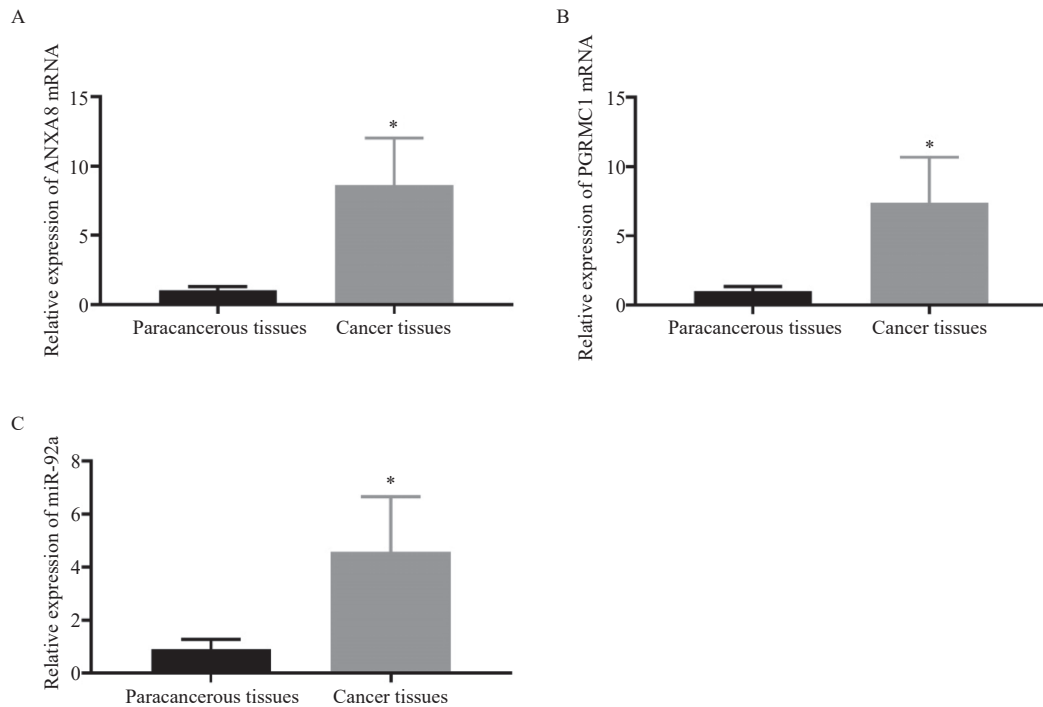


图 1 宫颈癌组织和癌旁组织中 ANXA6、PGRMC1 和 miR-92a 相对表达量

Fig. 1 The relative expression of ANXA6, PGRMC1, and miR-92a in cervical cancer tissues and adjacent tissues

A: ANXA6; B: PGRMC1; C: miR-92a. * $P < 0.05$.

表 2 不同临床病理特征宫颈癌患者中 ANXA8 表达情况 [n (%)]

Tab. 2 ANXA8 expression in cervical cancer patients with different clinicopathological features [n (%)]

临床病理特征		n	ANXA阳性(n=53)	ANXA阴性(n=16)	χ^2/Z	P
肿瘤类型	鳞癌	45	34(75.56)	11(24.44)	0.115	0.735
	腺癌	24	19(79.17)	5(20.83)		
FIGO分期	I期	32	17(53.13)	15(46.88)	4.160	<0.001*
	II期	17	16(94.12)	1(5.88)		
	III期	20	20(100.00)	0(0.00)		
分化程度	高分化	11	0(0.00)	11(100.00)	6.204	<0.001*
	中分化	19	14(73.68)	5(26.32)		
	低分化	39	39(100.00)	0(0.00)		
淋巴结转移	否	38	22(57.89)	16(42.11)	16.993	<0.001*
	是	31	31(100.00)	0(0.00)		
宫旁浸润	无	40	24(60.00)	16(40.00)	15.102	<0.001*
	有	29	29(100.00)	0(0.00)		

* $P < 0.05$ 。

2.3 不同临床病理特征宫颈癌患者中 PGRMC1 的表达

PGRMC1 表达与 FIGO 分期、分化程度、淋巴结转移以及宫旁浸润有关。FIGO 分期越高、分化程度越低, PGRMC1 阳性率越高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 淋巴结转移和宫旁浸润的 PGRMC1 阳性率分别明显高于无淋巴结转移和无宫旁浸润 ($P < 0.001$), 见表 3。IHC 及 Western

blot 检测表明, 宫颈癌组织中 PGRMC1 阳性率和蛋白表达 ($P < 0.01$) 高于癌旁正常对照组, 见图 3A ~ 3B。

2.4 不同临床病理特征宫颈癌患者的 miR-92a 表达情况

miR-92a 表达与 FIGO 分期、分化程度、淋巴结转移以及宫旁浸润有关。FIGO 分期越高、分化程度越低, miR-92a 表达水平越高 ($P < 0.001$);

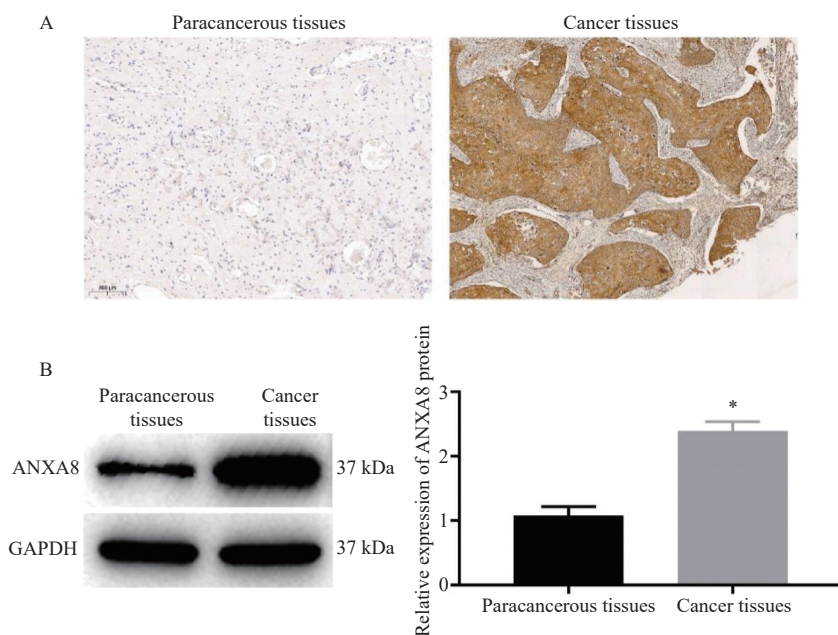


图 2 ANXA8 在宫颈癌组织及癌旁正常组织中的表达

Fig. 2 Expression of ANXA8 in cervical cancer and adjacent tissues

A: 宫颈癌和癌旁正常组织 IHC 染色(40×); B: Western blot 检测 ANXA8 蛋白表达。* $P < 0.05$ 。

表 3 不同临床病理特征宫颈癌患者中 PGRMC1 表达 [n (%)]

Tab. 3 Expression of PGRMC1 in cervical cancer patients with different clinicopathological features [n (%)]

临床病理特征		n	PGRMC1阳性(n=50)	PGRMC1阴性(n=19)	χ^2/Z	P
肿瘤类型	鳞癌	45	33(73.33)	12(26.67)	0.049	0.825
	腺癌	24	17(70.83)	7(29.17)		
FIGO分期	I 期	32	18(56.25)	14(43.75)	3.047	0.002*
	II 期	17	13(76.47)	4(23.53)		
	III 期	20	19(95.00)	1(5.00)		
分化程度	高分化	11	1(9.09)	10(90.91)	5.832	<0.001*
	中分化	19	11(57.89)	8(42.11)		
	低分化	39	38(97.44)	1(2.56)		
淋巴结转移	否	38	20(52.63)	18(47.37)	16.672	<0.001*
	是	31	30(96.77)	1(3.23)		
宫旁浸润	无	40	22(55.00)	18(45.00)	14.547	<0.001*
	有	29	28(96.55)	1(3.45)		

* $P < 0.05$ 。

具有淋巴结转移和宫旁浸润患者中 miR-92a 水平分别明显高于无淋巴结转移和无宫旁浸润患者 ($P < 0.001$), 见表 4。

2.5 ANXA8、PGRMC1、miR-92a 之间的线性相关性分析

根据 RT-qPCR 检测结果, 对 ANXA8 mRNA、PGRMC1 mRNA、miR-92a 进行 Pearson 线性相关性分析。ANXA8 mRNA 与 PGRMC1 mRNA 表达呈正相关 ($P < 0.01$), 见图 4A。ANXA8 mRNA 与 miR-92a 表达呈负相关 ($P > 0.05$), 见图 4B。

PGRMC1 mRNA 与 miR-92a 表达呈负相关 ($P < 0.05$), 见图 4C。

3 讨论

3.1 ANXA8 与肿瘤发展

膜联蛋白广泛分布于动植物的组织和细胞内, 其生物活性主要与囊泡运输、信号传导以及细胞增殖、分化、凋亡等有关, 近年来发现膜联蛋白的异常表达与多种肿瘤的形成和发展关系密切^[20]。

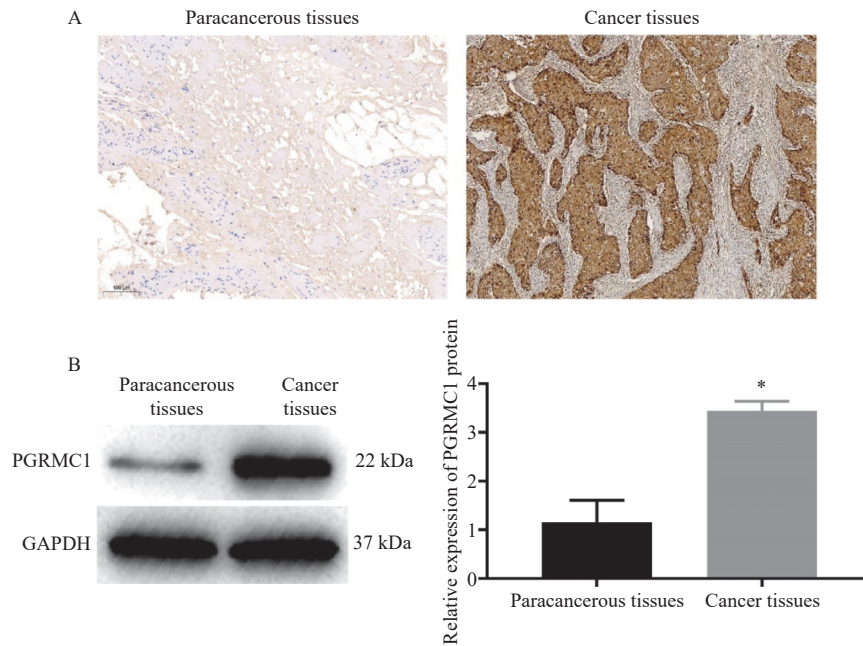


图 3 PGRMC1 在宫颈癌组织及癌旁正常组织中的表达

Fig. 3 The expression of PGRMC1 in cervical cancer and adjacent tissues

A: 宫颈癌和癌旁正常组织 IHC 染色 (40×); B: Western blot 检测 PGRMC1 蛋白表达。* $P < 0.05$ 。

表 4 不同临床病理特征宫颈癌患者中 miR-92a 表达情况 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Expression of miR-92a in cervical cancer patients with different clinicopathological features ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征		<i>n</i>	miR-92a	<i>t/F</i>	<i>P</i>
肿瘤类型	鳞癌	45	4.55±2.05	0.19	0.854
	腺癌	24	4.64±2.18		
FIGO分期	I期	32	2.67±0.91	193.90	<0.001*
	II期	17	5.17±0.57		
	III期	20	7.13±0.79		
分化程度	高分化	11	1.65±0.39	108.00	<0.001*
	中分化	19	3.13±0.55		
	低分化	39	6.11±1.28		
淋巴结转移	否	38	2.98±1.10	13.76	<0.001*
	是	31	6.54±1.04		
宫旁浸润	无	40	3.08±1.16	13.40	<0.001*
	有	29	6.65±0.99		

* $P < 0.05$ 。

研究表明, ANXA8 在卵巢癌组织中高表达, 其表达与 FIGO 分期以及预后生存关系密切, ANXA8 可作为评估卵巢癌患者病情发展及预后生存的有效指标^[21]。ANXA8 在非小细胞肺癌细胞^[7]和膀胱癌^[8]细胞中高表达, 敲低 ANXA8 可抑制癌细胞活力和迁移。ANXA8 在胃癌组织中过表达, 与 TNM 分期和分化分级密切相关^[9]。本研究中, 宫颈癌组织的 ANXA8 的阳性表达率为 76.81%, 明显高于癌旁正常组织 4.35%, 进一步分析发现, FIGO 分期越高、分化程度越低, ANXA8 阳性率越高, 淋巴结转移和宫旁浸润的 ANXA8 阳性率、PGRMC1 阳性率分别明显高于无淋巴结转移和无

宫旁浸润, 结果表明 ANXA8 表达与宫颈癌患者的肿瘤分期、分化程度、转移、浸润密切相关。

3.2 PGRMC1 与肿瘤发展

PGRMC1 是 1 种跨膜蛋白, 具有 1 个短的细胞外结构域、1 个跨膜区和 1 个胞质结构域, 细胞质片段包含 1 个细胞色素 P450 b5/血红素结合序列, 可与多种药理化合物结合^[22]。已有研究表明, PGRMC1 与包括结肠直肠癌^[12]、胶质母细胞瘤^[23]、头颈癌^[11]在内的多种肿瘤的发生和发展有关。PGRMC1 可促进胶质母细胞瘤细胞的增殖、侵袭, 促进肿瘤相关炎症反应, 进而促进胶质母细胞瘤的进展^[23]。PGRMC1 缺乏的乳腺癌小鼠生

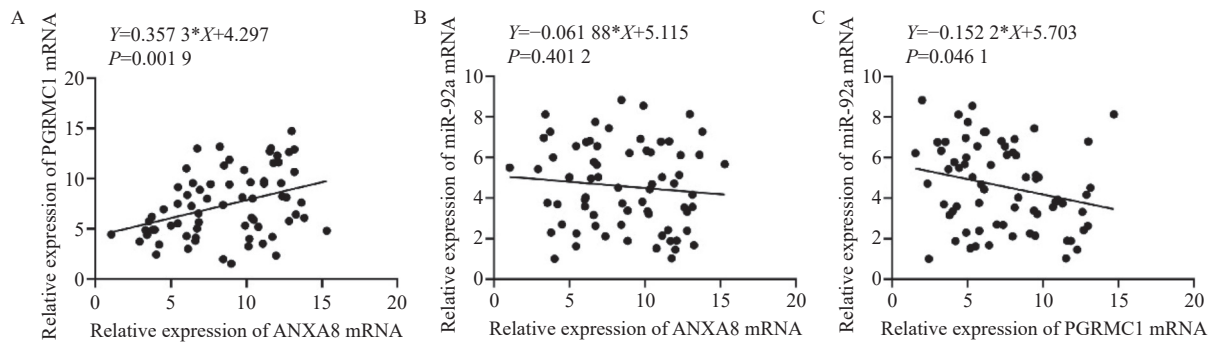


图 4 ANXA8 mRNA、PGRMC1 mRNA、miR-92a 在宫颈癌组织中的表达相关性分析

Fig. 4 Correlation analysis of ANXA8 mRNA, PGRMC1 mRNA and miR-92a expression in cervical cancer tissues

A: ANXA8 mRNA 与 PGRMC1 mRNA 相关性分析; B: ANXA8 mRNA 与 miR-92a 相关性分析; C: PGRMC1 mRNA 与 miR-92a 相关性分析。

存期延长, 抑制小鼠乳腺癌肺转移^[24]。本研究中, PGRMC1 在宫颈癌组织中的阳性表达率(72.46%)高于癌旁组织(7.25%), 且 PGRMC1 在宫颈癌中的表达与 FIGO 分期、分化程度、淋巴结转移以及宫旁浸润有关。FIGO 分期越高、分化程度越低, PGRMC1 阳性率越高, 淋巴结转移和宫旁浸润的 PGRMC1 阳性率分别明显高于无淋巴结转移和无宫旁浸润组, PGRMC1 可作为宫颈癌患者预后的生物标志物。

3.3 miR-92a 与肿瘤发展

miRNA 可通过与靶序列的结合而调节靶基因的转录与表达^[25]。miR-92a 作为生物体内重要的转录后调控因子, 其过度表达可导致一系列靶向基因被过度激活, 从而促进恶性肿瘤的发生、发展。近年来研究发现 miR-92a 在子宫内膜癌、乳腺癌中存在异常表达, 同时参与了肿瘤的发生、发展^[15, 26]。本研究中, 宫颈癌组织的 miR-92a 表达量显著高于癌旁正常组织, 与 FIGO 分期、分化程度、淋巴结转移以及宫旁浸润有关。FIGO 分期越高、分化程度越低, miR-92a 表达水平越高, 淋巴结转移和宫旁浸润的 miR-92a 表达水平分别明显高于无淋巴结转移和无宫旁浸润组。

ANXA8、PGRMC 和 miR-92a 在宫颈癌组织中表达升高与宫颈癌患者的临床病理特征有关。ANXA8、PGRMC1 以及 miR-92a 可作为宫颈癌患者预测病情变化及预后的潜在生物标志物。

[参考文献]

- [1] Liu C, Li X, Huang Q, et al. Single-cell RNA-sequencing reveals radiochemotherapy-induced innate immune activation and MHC-II upregulation in cervical cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 44.
- [2] 蒋宇飞, 袁蕙芸, 赵文穗, 等. 1973—2013 年上海市长宁区宫颈癌发病率和死亡率时间趋势分析 [J]. *中国肿瘤*, 2020, 29(4): 266-271.
- [3] Alvarado-Cabrero I, McCluggage W G, Estevez-Castro R, et al. Micropapillary cervical adenocarcinoma: A clinicopathologic study of 44 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(6): 802-809.
- [4] Rajaram S, Gupta B. Screening for cervical cancer: Choices & dilemmas[J]. *Indian J Med Res*, 2021, 154(2): 210-220.
- [5] Hata H, Tatemichi M, Nakadate T. Involvement of annexin A8 in the properties of pancreatic cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2014, 53(3): 181-191.
- [6] 赵荣荣, 俞泽元. ANXA8 在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(22): 4188-4191.
- [7] Zhou G Z, Sun Y H, Shi Y Y, et al. ANXA8 regulates proliferation of human non-small lung cancer cells A549 via EGFR-AKT-mTOR signaling pathway[J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2021, 55(5): 870-880.
- [8] Yuan J B, Gu L, Chen L, et al. Annexin A8 regulated by lncRNA-TUG1/miR-140-3p axis promotes bladder cancer progression and metastasis[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 22: 36-51.
- [9] Ma F, Li X, Fang H, et al. Prognostic value of ANXA8 in gastric carcinoma[J]. *J Cancer*, 2020, 11(12): 3551-3558.
- [10] Cahill M A, Neubauer H. PGRMC proteins are coming of age: A special issue on the role of PGRMC1 and PGRMC2 in metabolism and cancer biology[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(3): 512.

- [11] You J H, Lee J, Roh J L. PGRMC1-dependent lipophagy promotes ferroptosis in paclitaxel-tolerant persister cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 350.
- [12] Kamińska J, Koper-Lenkiewicz O M, Ponikwicka-Tyszko D, et al. New insights on the progesterone (P4) and PGRMC1/NENF complex interactions in colorectal cancer progression[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(20): 5074.
- [13] Ruan X, Mueck A O. Clinical importance of PGRMC1 in hormone responsive breast cancer[J]. *Breast Care (Basel)*, 2023, 18(3): 172-178.
- [14] 周嘉禾, 陈志静, 李洁明, 等. GRMC1 在多囊卵巢综合征患者中的表达及其调控卵巢颗粒细胞凋亡和糖脂代谢的分子机制 [J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(4): 538-549.
- [15] 林元, 邓森灵, 符春丽, 等. 血清 miR-92a 及 miR-224 表达水平预测宫颈癌患者预后价值 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(20): 1651-1656.
- [16] Feng S, Sun H, Zhu W. miR-92 overexpression suppresses immune cell function in ovarian cancer via LATS2/YAP1/PD-L1 pathway[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(3): 450-458.
- [17] Bhatla N, Denny L. FIGO cancer report 2018[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 143(Suppl 2): 2-3.
- [18] 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]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(8): 37-46.
- [19] Mukherjee G, Biswas S, Haldar B, et al. Correlation of fine needle aspiration cytology and cell block study of category III, IV, and V (TBSRTC-2017) thyroid lesions with special reference to cytokeratin-19 immunohistochemical staining[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2022, 65(3): 637-641.
- [20] 张云清, 郝文东, 宋延彬, 等. 宫颈癌及癌前病变组织中 ANXA8、MMP2 表达及临床意义 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(9): 1203-1207.
- [21] 朱连成, 勾睿, 郭骞, 等. 膜联蛋白 A8 在卵巢上皮性浆液性肿瘤中的表达及临床意义 [J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(1): 41-45, 121.
- [22] Mifsud W, Bateman A. Membrane-bound progesterone receptors contain a cytochrome b5-like ligand-binding domain[J]. *Genome Biol*, 2002, 3(12): Research0068.
- [23] Dumitru C A, Schröder H, Schäfer F T A, et al. Progesterone receptor membrane component 1 (PGRMC1) modulates tumour progression, the immune microenvironment and the response to therapy in glioblastoma[J]. *Cells*, 2023, 12(20): 2498.
- [24] Lee S R, Lee Y H, Jo S L, et al. Absence of progesterone receptor membrane component 1 reduces migration and metastasis of breast cancer[J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 42.
- [25] 王恒, 李江鹏, 代维栋, 等. miR-18a、miR-92a 水平与宫颈癌患者淋巴结转移的相关性 [J]. 中国性科学, 2022, 31(4): 99-103.
- [26] 孙倩, 王宇, 邱卫强. 血清 miR-92a、miR-196a 表达与宫颈癌淋巴结转移的相关性 [J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(11): 1771-1774, 1782.