

参考文献

1

Hall J, Adams NH, Bartlett L, *et al.* Maternal disease with group B streptococcus and serotype distribution worldwide: systematic review and Meta – analyses [J]. Clin Infect Dis, 2017, 65 (suppl_ 2): S112 – S124

2

中华医学会围产医学分会, 中华医学会妇产科学分会产科学组. 预防围产期 B 族链球菌病(中国)专家共识 [J]. 中华围产医学杂志, 2021, 24(8): 561 – 566

3

Prevention of group B streptococcal early – onset disease in newborns: ACOG committee opinion summary, number 797 [J]. Obstet Gynecol, 2020, 135(2): 489 – 492

4

Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ. Management of infants at risk for group B streptococcal disease [J]. Pediatrics, 2019, 144(2): e2019188

5

时春艳, 曲首辉, 杨磊, 等. 妊娠晚期孕妇 B 族链球菌带菌状况的检测及带菌对妊娠结局的影响 [J]. 中华妇产科杂志, 2010, 1: 12 – 16

6

孟婵, 周洁琼, 钟媛媛. 妊娠晚期 B 族链球菌感染的流行病学研究 [J]. 重庆医学, 2019, 48(23): 4067 – 4070

7

Jiao J, Wu Ww, Shen F, *et al.* Clinical profile and risk factors of group B streptococcal colonization in mothers from the eastern district of China [J]. J Trop Med, 2022, 2022: 5236430

8

王婷婷, 薛飞扬, 綦萍, 等. 妊娠晚期孕妇生殖道 B 族链球菌感染对并发胎膜早破与新生儿感染、围生结局影响 [J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(6): 1348 – 1351

9

臧玉琴, 王辰, 田文艳, 等. B 族链球菌感染致不良妊娠结局机制的研究进展 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38(9): 716 – 720

10

刘艳清, 龚清泉, 袁玉红, 等. 足月单活胎初产妇头位难产预测模型的建立及验证 [J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(12): 940 – 945

11

Vornhagen J, Armistead B, Santana – Ufret V, *et al.* Group B streptococcus exploits vaginal epithelial exfoliation for ascending infection [J]. J Clin Invest, 2018, 128(5): 1985 – 1999

12

寻云姣, 张朝霞. 第二产程延长对母婴结局影响的最新进展 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(27): 9 – 10

13

Han X, Du H, Cao Y, *et al.* Association of histological and clinical chorioamnionitis with perinatal and neonatal outcome [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(5): 794 – 802

14

葛瀛洲, 张晨, 刘欣梅, 等. 产时体温异常孕妇中组织学绒毛膜羊膜炎的相关因素及产后母婴感染风险分析 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(3): 342 – 347

15

Ganer HH, Schreiber L, Mirembert H, *et al.* Histological chorioamnionitis at term according to labor onset: a prospective controlled study [J]. J Perinatol, 2019, 39(4): 581 – 587

16

路畅, 姜海利, 王欣, 等. B 族溶血性链球菌带菌孕妇发生急性绒毛膜羊膜炎和脐带炎危险因素病例对照研究 [J]. 中国全科医学, 2018, 21(17): 2068 – 2071

17

陈星, 舒艳子, 张秀果. 不同娩方式对妊娠晚期 B 族链球菌感染孕妇及新生儿的影响 [J]. 中国医学创新, 2020, 17(34): 65 – 68

18

Money D, Allen VM. No. 298 – The prevention of early – onset neonatal group B streptococcal disease [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2018, 40(8): e665 – e674

19

刘平, 樊尚荣. 美国妇产科医师学会“新生儿早发型 B 族链球菌感染预防指南”解读 [J]. 中华产科急救电子杂志, 2019, 8(4): 229 – 234

(收稿日期: 2022 – 11 – 15)

(修回日期: 2023 – 01 – 12)

KIF11、 β – catenin、GSK – 3 β 在宫颈癌中的表达及临床意义

张晓静 经 莉 魏 敏 陆晓媛

摘 要 **目的** 探讨驱动蛋白家族成员 11(kinesin family member 11, KIF11)、 β – 连环蛋白(β – catenin)、糖原合成酶激酶 – 3 β (glycogen synthase kinase – 3 β , GSK – 3 β)在宫颈癌中的表达情况及临床意义。**方法** 采用免疫组化法检测 KIF11、 β – catenin、GSK – 3 β 在 102 例宫颈癌、52 例高级别鳞状上皮内病变(high – grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)、46 例低级别鳞状上皮内病变(low – grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)及 40 例慢性宫颈炎组织中的表达情况,分析三者的表达与宫颈癌患者临床病理特征的关系,分析三者之间的相关性,COX 比例风险模型分析影响宫颈癌患者预后的影响因素。**结果** 随着宫颈病变进展,KIF11、 β – catenin 阳性率逐渐升高,GSK – 3 β 阳性率逐渐减低($P < 0.05$)。KIF11、 β – catenin、GSK – 3 β 在宫颈癌组织中的阳性表达在国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期、分化程度、淋巴结转移方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),但在不同年龄及病理类型间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。宫颈癌患者组织中 KIF11

基金项目:新疆维吾尔自治区伊犁州医疗卫生类科技计划项目(YZ2021YD038)

作者单位:221002 徐州医科大学研究生院(张晓静);221002 徐州医科大学附属医院(经莉、魏敏、陆晓媛)

通信作者:陆晓媛,电子邮箱:xy – lu68@ yahoo. com. cn

与 β -catenin 的表达呈正相关($r=0.461, P<0.05$), β -catenin 与 GSK-3 β 的表达呈负相关($r=-0.692, P<0.05$), KIF11 与 GSK-3 β 的表达呈负相关($r=-0.336, P<0.05$)。KIF11、 β -catenin 阳性表达患者的平均生存时间短于阴性表达患者, GSK-3 β 阳性表达患者的平均生存时间长于阴性表达患者。COX 回归分析显示, FIGO 分期、淋巴结转移、KIF11、 β -catenin 为宫颈癌患者预后的独立危险因素, GSK-3 β 为独立保护因素。**结论** KIF11、 β -catenin、GSK-3 β 在宫颈癌患者组织中异常表达, KIF11 可能参与宫颈癌发生、发展中 Wnt/ β -catenin 通路的调节, 三者联合检测可为宫颈癌的诊断及预后提供新的参考。

关键词 宫颈癌 宫颈上皮内病变 KIF11 β -catenin GSK-3 β 免疫组化

中图分类号 R71 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.01.028

Expression and Clinical Significance of KIF11, β -catenin and GSK-3 β in Cervical Cancer. ZHANG Xiaojing, JING Li, WEI Min, et al. Graduate School of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China

Abstract Objective To investigate the expression of kinesin family member 11 (KIF11), β -catenin and glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) in cervical cancer and its clinical significance. **Methods** The expression of KIF11, β -catenin and GSK-3 β in 102 cases of cervical cancer, 52 cases of high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and 46 cases of low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) and 40 cases of chronic cervicitis were detected by immunohistochemistry, to analyze the relationship between the expression of the three indicators and the clinicopathological characteristics of cervical cancer patients, and to analyze the correlation between the three indicators. COX proportional hazards model was used to analyze the prognostic factors of cervical cancer patients. **Results** With the progression of cervical lesions, the positive rates of KIF11 and β -catenin increased gradually, while the positive rates of GSK-3 β decreased gradually ($P<0.05$). The positive expressions of KIF11, β -catenin and GSK-3 β in cervical cancer tissues were significantly different in International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage, differentiation degree and lymph node metastasis ($P<0.05$), but there was no significant difference among different ages and pathological types ($P>0.05$). The expression level of KIF11 was positively correlated with β -catenin ($r=0.461, P<0.05$), and the expression level of β -catenin was negatively correlated with GSK-3 β ($r=-0.692, P<0.05$). The expression level of KIF11 was negatively correlated with GSK-3 β ($r=-0.336, P<0.05$). The average survival time of patients with positive expression of KIF11 and β -catenin was shorter than that of patients with negative expression, and the average survival time of patients with positive expression of GSK-3 β was longer than that of patients with negative expression of GSK-3 β . COX regression analysis showed that FIGO stage, lymph node metastasis, KIF11 and β -catenin were independent risk factors for the prognosis of cervical cancer patients, and GSK-3 β was an independent protective factor. **Conclusion** KIF11, β -catenin and GSK-3 β are abnormally expressed in the tissues of cervical cancer patients. KIF11 may be involved in the regulation of Wnt/ β -catenin pathway in the development of cervical cancer. The combined detection of KIF11 may provide a new reference for the diagnosis and prognosis of cervical cancer.

Key words Cervical cancer; Cervical intraepithelial neoplasia; KIF11; β -catenin; GSK-3 β ; Immunohistochemical

宫颈癌发生率居于妇科恶性肿瘤首位, 发生机制仍不明确, 从分子水平角度对宫颈癌的发生、发展进行研究更易于明确宫颈正常组织恶变过程, 对于临床有效治疗宫颈癌意义重大。Kinesin 家族成员 11 (kinesin family member 11, KIF11) 是有丝分裂中必需的分子运动蛋白, 促进细胞有丝分裂双极纺锤体形成, 并在间期介导细胞质的各种运输过程^[1]。研究表明, KIF11 是一种 Wnt 相关蛋白。Pei 等^[2]研究发现, KIF11 可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路增强乳腺癌细胞的自我更新, 从而增强乳腺癌干细胞的特性。Wu 等^[3]研究发现, KIF11 通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性促进肝细胞癌的恶性进展。 β -catenin、GSK-3 β 作为此通路的主要调控因子发挥着重要作用。对于 KIF11 是否通过 Wnt/ β -catenin 通路在宫颈癌中发挥作用, 相关报道较少。本研

究利用免疫组化法初步探究 KIF11 与 Wnt/ β -catenin 信号通路相关分子在宫颈癌中的表达及临床意义, 旨在探讨三者联合检测对于宫颈癌诊断的临床价值及潜在的治疗靶点。

资料与方法

1. 一般资料: 收集 2013 年 12 月~2017 年 5 月在徐州医科大学附属医院病理科存档的宫颈组织蜡块。标本中宫颈癌患者 102 例, 患者年龄 26~69 岁, 中位年龄为 48 岁。年龄 <50 岁 55 例, ≥ 50 岁 47 例; 病理类型为鳞癌 86 例, 腺癌 16 例; 根据国际妇产科联盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期, FIGO I 期 69 例, II 期 24 例, III 期 9 例; 分化程度为高分化 66 例, 中、低分化 36 例; 无淋巴结转移 53 例, 有淋巴结转移 30 例 (102 例宫颈癌患者中, 83 例接受了手术治疗, 术中行淋巴结清扫

术;19 例患者接受了放化疗等抗肿瘤治疗)。同期收集慢性宫颈炎组织 40 例,患者年龄 30 ~ 58 岁,中位年龄为 46 岁。低级别鳞状上皮内病变(low - grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)组织 46 例,高级别鳞状上皮内病变(high - grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)组织 52 例,患者年龄 28 ~ 55 岁,中位年龄为 45 岁。宫颈癌患者纳入标准:①病理确诊为宫颈癌;②临床病理资料完整;③患者可进行术后长期随访。排除标准:①合并其他系统的恶性肿瘤;②合并其他内外科疾病。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:XY-FY2022 - KL224),样本收集取得患者知情同意。

2. 主要试剂与仪器:兔抗人多克隆抗体 KIF11 购自北京博奥森生物技术有限公司,兔抗人多克隆抗体 β - catenin、兔抗人多克隆抗体 GSK - 3 β 均购自武汉赛维尔生物科技有限公司,组化笔、试剂盒及二氨基联苯胺(3,3' - diaminobenzidine, DAB)显色剂购自武汉赛维尔生物科技有限公司。

3. 实验方法:采用免疫组化法检测 KIF11、 β - catenin、GSK - 3 β 在不同宫颈组织中的表达情况,具体实验操作步骤如下:将组织蜡块 4 μ m 厚度连续切片;切片脱腊至水化;枸橼酸抗原修复缓冲液(pH 6.0)进行抗原修复;切片放入 3% 过氧化氢溶液,室温避光孵育 25min,以阻断内源性过氧化物酶活性;膜封闭液(3% BSA)中封闭 30min;滴加 KIF11、 β - catenin、GSK - 3 β 一抗,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜;滴加二抗,室温孵育 50min;DAB 显色;苏木精复染细胞核 3min;脱水封片;显微镜镜检,图像采集分析。

4. 结果判定:病理切片由两名高年资病理科医师采用双盲法进行阅片。在高倍镜($\times 400$)下随机选取 10 个视野,每个视野观察 100 个细胞。染色强度评分如下:无着色记为 0 分,淡黄色记为 1 分,棕黄色记为 2 分,棕褐色记为 3 分。阳性细胞百分比评分如下:阳性细胞 $< 5\%$ 记为 0 分,5% ~ 25% 记为 1 分,25% ~ 50% 记为 2 分,50% ~ 75% 记为 3 分, $\geq 75\%$ 为 4 分,根据染色强度 $\times$ 阳性细胞百分比的结果作为最终得分: < 3 分判为阴性, ≥ 3 分判为阳性。

5. 随访:对所有患者进行长期随访,采用门诊复诊、电话等方式随访患者的生存状况,以患者开始治疗的时间作为随访开始时间,随访时间截至 2022 年 7 月 31 日。

6. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。采用 χ^2 检验分析不同宫颈组织中

KIF11、 β - catenin、GSK - 3 β 的表达情况及其与宫颈癌临床病理特征的关系,采用 Spearman 相关分析法分析 KIF11、 β - catenin 与 GSK - 3 β 三者之间的相关性,采用 Kaplan - Meier 法对宫颈癌患者进行生存分析,COX 比例风险模型分析影响宫颈癌患者的独立预后因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 不同宫颈组织中 KIF11、 β - catenin、GSK - 3 β 表达情况:KIF11 在细胞质中以棕褐色颗粒形式表达,阳性率在慢性宫颈炎组、LSIL 组、HSIL 组和宫颈癌组分别为 12.50%、32.60%、44.23%、60.78%,呈逐渐递增趋势; β - catenin 在细胞质和细胞核中以棕黄色颗粒形式表达,阳性率在 4 组中分别为 15.00%、28.26%、48.08%、62.75%,呈逐渐递增趋势;GSK - 3 β 在细胞质和细胞核中以棕黄色颗粒形式表达,阳性率在 4 组中分别为 67.50%、47.83%、36.54%、24.51%,呈逐渐递减趋势($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 不同宫颈组织中 KIF11、 β - catenin、GSK - 3 β 阳性率比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	KIF11 阳性	β - catenin 阳性	GSK - 3 β 阳性
慢性宫颈炎组	40	5(12.50)	6(15.00)	27(67.50)
LSIL 组	46	15(32.60)	13(28.26)	22(47.83)
HSIL 组	52	23(44.23)	25(48.08)	19(36.54)
宫颈癌组	102	62(60.78)	64(62.75)	25(24.51)
χ^2		30.225	32.929	24.349
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001

2. KIF11、 β - catenin、GSK - 3 β 表达情况与宫颈癌患者临床病理特征的关系:在宫颈癌患者组织中,KIF11、 β - catenin、GSK - 3 β 阳性表达在 FIGO 分期、分化程度、淋巴结转移方面比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),在不同年龄及病理类型方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

3. 宫颈癌组织中 KIF11、 β - catenin、GSK - 3 β 表达相关性分析:在宫颈癌组织中,KIF11 与 β - catenin 的表达水平呈正相关($r = 0.461, P < 0.05$), β - catenin 与 GSK - 3 β 的表达水平呈负相关($r = -0.692, P < 0.05$),KIF11 与 GSK - 3 β 的表达水平呈负相关($r = -0.336, P < 0.05$)。

4. KIF11、 β - catenin、GSK - 3 β 的表达与宫颈癌患者预后的关系:对 102 例宫颈癌患者进行长期随访,其中失访患者 15 例,死亡患者 20 例,随访率为 85.30%。Kaplan - Meier 生存分析曲线显示,KIF11

表 2 宫颈癌组织中 KIF11、 β -catenin、GSK-3 β 表达与临床病理特征的关系 (n)										
项目	n	KIF11			β -catenin			GSK-3 β		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
年龄 (岁)			10.406	0.732		9.935	0.767		1.354	0.245
<50	55	31			31			16		
≥ 50	47	31			33			9		
病理类型			0.164	0.686		0.342	0.558		1.731	0.188
鳞癌	86	53			55			19		
腺癌	16	9			9			6		
FIGO 分期			15.786	<0.001		10.282	0.006		6.821	0.033
I 期	69	33			36			22		
II 期	24	20			20			3		
III 期	9	9			8			0		
分化程度			14.972	<0.001		10.089	0.001		10.803	0.001
高分化	66	31			34			23		
中、低分化	36	31			30			2		
淋巴结转移			12.615	<0.001		10.460	0.001		10.386	0.001
无	53	25			25			21		
有	30	26			25			2		

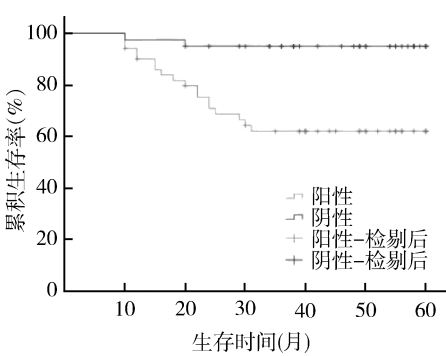


图 1 KIF11 阳性和阴性宫颈癌患者生存曲线

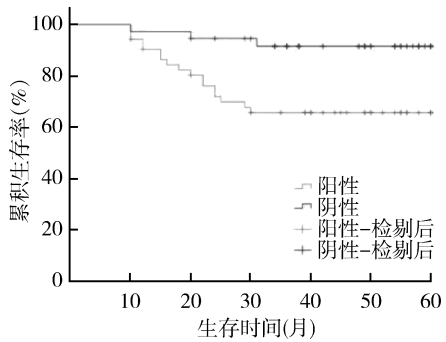


图 2 β -catenin 阳性和阴性宫颈癌患者生存曲线

阳性表达患者的平均生存时间短于阴性表达患者, β -catenin 阳性表达患者的平均生存时间短于阴性表达患者,GSK-3 β 阳性表达患者的平均生存时间长于阴性表达患者 ($P<0.05$), 详见图 1~图 3。

5. 影响宫颈癌患者预后的单因素及多因素分析: 单因素分析结果显示, FIGO 分期、组织分化程度、淋

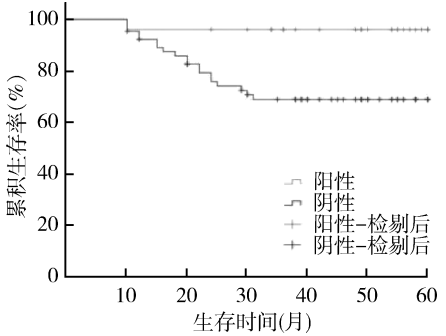


图 3 GSK-3 β 阳性和阴性宫颈癌患者生存曲线

巴结转移、KIF11、 β -catenin 和 GSK-3 β 的表达与患者预后相关 ($P<0.05$)。多因素分析结果显示, FIGO 分期、淋巴结转移、KIF11、 β -catenin 为宫颈癌患者预后的独立危险因素, GSK-3 β 为独立保护因素, 详见表 3。

讨 论

正常宫颈组织到恶变是一个受多因素调控的复杂过程。Wnt/ β -catenin 信号通路是调节肿瘤侵袭和转移的关键通路^[4]。Wnt/ β -连环蛋白信号转导途径由细胞外 Wnts 启动, 并通过配体与细胞膜上存在的各种受体和辅受体结合转导, 激活细胞内转录或非转录反应^[5]。研究表明, Wnt 信号通路在宫颈癌的发生和侵袭中具有重要作用^[6]。已有相关研究表明, KIF11 可以调控 Wnt/ β -catenin 信号通路^[2,3]。

KIF11 是一种高度保守的运动蛋白, 其结构域通过将 ATP 的化学能转化为机械力来结合并跨越微管^[1]。由于 KIF 蛋白 (如 KIF11) 的过表达, 在有丝分

表 3 COX 回归分析宫颈癌患者的预后影响因素

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄	1.008(0.953 ~ 1.067)	0.775	—	—
病理类型	0.692(0.445 ~ 1.075)	0.101	—	—
FIGO 分期	18.255(4.513 ~ 73.848)	<0.001	13.248(5.748 ~ 30.534)	<0.001
分化程度	3.937(2.229 ~ 6.955)	<0.001	1.602(0.587 ~ 4.374)	0.358
淋巴结转移	8.573(1.914 ~ 38.390)	0.005	4.841(1.072 ~ 21.858)	0.040
KIF11	7.788(2.177 ~ 27.864)	0.002	4.084(1.429 ~ 11.676)	0.009
β - catenin	7.192(1.152 ~ 44.892)	0.035	4.708(1.361 ~ 16.280)	0.014
GSK - 3β	0.143(0.025 ~ 0.814)	0.028	0.023(0.001 ~ 0.707)	0.031

裂过程中产生额外的力,导致姐妹染色单体过早分离,染色体分布不均,进一步导致子代细胞的非整倍性^[7]。有研究发现,KIF11 在有丝分裂期间的 G₂/M 期转变和细胞周期检查点中发挥重要作用,随后调节肿瘤进展^[8]。鉴于此,收集宫颈癌患者组织中 KIF11 蛋白表达情况并进行相关研究具有重要意义。Cheng 等^[9]研究发现,KIF11 在宫颈癌中表达增加,并且在宫颈癌进展过程中 KIF11 介导了胞质分裂。

本研究中,随着宫颈病变进展,KIF11 阳性率呈上升趋势,推测 KIF11 高表达预示宫颈癌组织恶化进程。此外,KIF11 阳性患者生存时间低于阴性患者,认为 KIF11 在宫颈癌中充当癌基因,与患者预后不良相关。众所周知,HPV 感染是宫颈癌的危险因素。研究表明,HPV 相关性宫颈癌的发病机制与病毒癌蛋白 E6 和 E7 的高表达相关,通过抑制多种细胞蛋白(如 p53、pRb、p21 和 p27),从而影响细胞增殖、细胞周期和凋亡等生物学过程^[9]。由此可见,HPV 和 KIF11 均可通过影响细胞增殖及细胞周期过程参与宫颈癌的发生、发展,且两者表现为协同作用,均是宫颈组织恶变的危险因素。

β - catenin 是 Wnt 信号通路中重要的蛋白质分子,其在宫颈癌组织中的表达水平直接影响 Wnt/β - catenin 信号通路的激活程度。β - catenin 主要涉及两种细胞活动:细胞 - 细胞黏附和信号转导^[10]。研究表明,HPV16 E6 激活 Wnt/β - catenin 通路,对 HPV 转化、上皮细胞永生、平衡组织稳态和病理表型至关重要^[11]。本研究中,随着宫颈病变进展,β - catenin 阳性率上升,表明 β - catenin 高表达预示宫颈癌的发生。本研究将患者按照 β - catenin 表达情况进行分组发现,β - catenin 阳性患者生存时间显著低于阴性患者,这与相关研究认为 HPV 可通过诱导 Wnt/β - catenin 通路活化并促进宫颈癌恶性进展的结论具有相似之处,由此认为 β - catenin 在宫颈癌中

充当癌基因作用,并影响患者预后^[12]。Bulut 等^[13]研究发现,在双转基因小鼠模型中,HPV16 E7 和组成型活性 β - catenin 的共表达可加速宫颈癌的发生。Wnt/β - catenin 通路参与 HPV 相关性宫颈癌的发生,且 β - catenin 高表达可与 HPV 共同参与宫颈癌患者的癌变过程。

GSK - 3β 作为一种细胞内丝氨酸 - 苏氨酸激酶,其活性可以通过底物特异性的方式调节^[14]。磷酸化作为 GSK - 3β 最重要的调控机制,可影响参与 DNA 修复的相关信号通路的因子,以促进 DNA 修复。在 DNA 损伤的研究中,细胞核和线粒体中 GSK - 3β 的不断激活促进肿瘤抑制蛋白 p53 的表达,并与 p53 形成复合物,增强 p53 诱导的凋亡反应^[15]。作为 β - 连环蛋白的上游基因,GSK - 3β 通过控制 Wnt 信号转导,在细胞增殖、迁移、转移和分化中担负重要作用^[17]。在不同类型的肿瘤中,GSK - 3β 作为肿瘤抑制因子或肿瘤启动因子仍具有争议^[16]。

本研究发现,随着宫颈病变进展,GSK - 3β 阳性率减低,这可能与 GSK - 3β 异常表达通过使细胞内代谢调控异常、延缓组织恶化过程有关。Abudula 等^[17]研究发现,宫颈癌发生及 HPV 感染伴有肿瘤组织内糖脂和氨基酸分解代谢加剧,能量代谢增强,处于物质代谢紊乱的病理状态,与 HPV 阴性对照比较,GSK - 3β 在 HPV16 阳性宫颈癌或癌前病变中表达减少,由此认为,通过影响 GSK - 3β 表达参与宫颈组织病变过程,可能是 HPV 促进宫颈癌发生的重要因素之一。此外,GSK - 3β 阳性患者生存时间高于阴性患者,推测 GSK - 3β 可能在宫颈癌中充当抑癌基因作用,在临床病例中此类患者预后更好。

本研究中宫颈癌患者组织中 KIF11、β - catenin、GSK - 3β 阳性表达显著影响 FIGO 分期、分化程度、淋巴结转移,而不受年龄及病理类型影响,三

者不仅在宫颈组织向恶化转变过程中担负重要作用,而且有助于评估肿瘤恶性程度进展及预后;其中 KIF11 及 β -catenin 阳性表达互为影响,两者共同参与宫颈癌的发生、发展,在宫颈组织恶变进程中发挥协同作用,GSK-3 β 分别与 KIF11、 β -catenin 起相互抑制作用,在宫颈癌中发挥负性作用,推测三者可作为宫颈癌的有效预测指标。 β -catenin、GSK-3 β 作为 Wnt 信号通路的重要分子,KIF11 可能通过激活该信号通路来调控宫颈癌的恶性进展。但本研究受研究样本量限制,且为单中心研究,今后将收集更大样本量,采用多中心研究予以验证本实验结论。

综上所述,KIF11、 β -catenin 与 GSK-3 β 异常表达与宫颈癌的发生、发展及预后相关,三者联合检测为宫颈癌的诊断及预后提供了新的参考。

参考文献

- 1 Hu ZD, Jiang Y, Sun HM, *et al.* KIF11 promotes proliferation of hepatocellular carcinoma among patients with liver cancers[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 2676745
- 2 Pei YY, Li GC, Ran J, *et al.* Kinesin family member 11 enhances the self-renewal ability of breast cancer cells by participating in the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *J Breast Cancer*, 2019, 22(4): 522-532
- 3 Wu B, Hu C, Kong L. ASPM combined with KIF11 promotes the malignant progression of hepatocellular carcinoma via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4): 1154
- 4 Yang F, Xiong H, Duan L, *et al.* MiR-1246 promotes metastasis and invasion of A549 cells by targeting GSK-3 β -mediated Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(4): 1420-1429
- 5 Liu J, Xiao Q, Xiao J, *et al.* Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 3
- 6 Hsu W, Liu L, Chen X, *et al.* LncRNA CASC11 promotes the cervi-

cal cancer progression by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Biol Res*, 2019, 52(1): 33

- 7 Wordeman L. How kinesin motor proteins drive mitotic spindle function: lessons from molecular assays[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2010, 21(3): 260-268
- 8 Wei D, Rui B, Qingquan F, *et al.* KIF11 promotes cell proliferation via ERBB2/PI3K/AKT signaling pathway in gallbladder cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(2): 514-526
- 9 Cheng J, Lu X, Wang J, *et al.* Interactome analysis of gene expression profiles of cervical cancer reveals dysregulated mitotic gene clusters[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(6): 3048-3059
- 10 Shah K, Kazi JU. Phosphorylation-dependent regulation of Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 858782
- 11 Bhattacharjee R, Das SS, Biswal SS, *et al.* Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: molecular pathways and targeted therapeutic strategies[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 174: 103675
- 12 Yang Z, Liu H, Song R, *et al.* Reduced MAGI3 level by HPV18E6 contributes to Wnt/ β -catenin signaling activation and cervical cancer progression[J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(11): 3051-3062
- 13 Bulut G, Fallen S, Beauchamp EM, *et al.* Beta-catenin accelerates human papilloma virus type-16 mediated cervical carcinogenesis in transgenic mice[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27243
- 14 Jope RS, Yuskaitis CJ, Beurel E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): inflammation, diseases, and therapeutics[J]. *Neurochem Res*, 2007, 32(4-5): 577-595
- 15 Lin J, Song T, Li C, *et al.* GSK-3 β in DNA repair, apoptosis, and resistance of chemotherapy, radiotherapy of cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(5): 118659
- 16 He R, Du S, Lei T, *et al.* Glycogen synthase kinase 3 β in tumorigenesis and oncotherapy[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(6): 2373-2385
- 17 Abudula A, Rouzi N, Xu L, *et al.* Tissue-based metabolomics reveals potential biomarkers for cervical carcinoma and HPV infection[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20(1): 78-87

(收稿日期: 2022-09-18)

(修回日期: 2022-11-11)

(上接第 69 页)

- 13 Zhang J, Fan Y, He X, *et al.* Is percutaneous kyphoplasty the better choice for minimally invasive treatment of neurologically intact osteoporotic Kümmell's disease? A comparison of two minimally invasive procedures[J]. *International Orthopaedics*, 2018, 42(6): 1321-1326
- 14 张洋, 肖杰, 邹伟, 等. 体位复位结合 PVP 与 PKP 治疗 Kümmell 病的疗效对比[J]. *创伤外科杂志*, 2019, 21(5): 367-369
- 15 Chang J, Bei M, Shu D, *et al.* Comparison of the clinical outcomes of percutaneous vertebroplasty vs. kyphoplasty for the treatment of osteoporotic Kümmell's disease: a prospective cohort study[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2020, 21(1): 238
- 16 郭旭, 赵卫芹, 何建昌, 等. 3 种骨水泥成形术治疗 Kümmell 病的疗效观察[J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29(3): 309-314
- 17 戴立林, 林斌, 郭志民, 等. PVP 与 PKP 治疗 Kümmell 病的疗效比较[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2021, 36(7): 681-684

- 18 Lim J, Choi S, Youm J, *et al.* Posttraumatic delayed vertebral collapse: Kümmell's disease[J]. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 2018, 61(1): 1-9
- 19 覃浩然, 覃海颀, 洪必燕, 等. 经皮椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的并发症现状[J]. *中外医学研究*, 2020, 18(16): 175-177
- 20 姚高文, 余虹, 汪卫, 等. 经皮椎体成形术与经皮椎体后凸成形术治疗 Kümmell 病的疗效分析[J]. *国际骨科学杂志*, 2020, 41(6): 371-375
- 21 金志辉, 张贵林. 单双侧椎体后凸成形术治疗骨质疏松性胸腰椎压缩骨折的疗效分析[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2015, 30(1): 35-38
- 22 李浩鹏, 臧全金, 冯超帅. 经皮椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的问题及展望[J]. *西部医学*, 2018, 30(8): 1093-1095

(收稿日期: 2022-10-31)

(修回日期: 2023-01-06)