

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.015

论著·临床

宫颈癌组织中 TP53、STK11 mRNA 表达及临床意义

王轶婷, 田婷婷, 李琳, 张宇杰



基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题(2020-236)

作者单位: 150056 哈尔滨 黑龙江省医院妇产科-生殖中心(王轶婷、李琳、张宇杰) 妇科(田婷婷)

通信作者: 田婷婷, E-mail: water0511@126.com

【摘要】 目的 探讨宫颈癌组织中肿瘤抑制因子 P53(TP53)、丝氨酸/苏氨酸激酶 11(STK11) 的表达及其与临床病理特征和预后的关系。方法 回顾性选取 2018 年 1 月—2022 年 12 月黑龙江省医院妇产科-生殖中心接受手术治疗的宫颈癌患者 113 例的临床资料, 根据术后 2 年内复发转移情况将患者分为复发组 21 例和未复发组 92 例。采用实时荧光定量 PCR 检测癌组织与癌旁组织中 TP53、STK11 mRNA 表达; Cox 回归分析宫颈癌患者术后复发的影响因素, 并根据影响因素构建列线图, 计算一致性指数(C-index) 判断列线图预测模型的区分度。结果 宫颈癌患者癌组织中 TP53、STK11 mRNA 相对表达量低于癌旁组织($t/P=6.642/<0.001, 24.874/<0.001$); 复发组国际妇产科学联盟(FIGO) 分期 II A 期、淋巴结转移占比高于未复发组($\chi^2/P=14.962/0.001, 9.611/0.002$); 复发组宫颈癌患者 TP53、STK11 mRNA 相对表达量低于未复发组($t/P=3.511/0.001, 3.553/0.001$); 多因素 Cox 回归分析发现, 肿瘤 FIGO 分期 II A 期、淋巴结转移是宫颈癌患者术后复发的独立危险因素 [$HR(95\%CI)=3.556(1.126\sim 11.235), 2.804(1.071\sim 7.342)$], TP53 mRNA 高、STK11 mRNA 高是独立保护因素 [$HR(95\%CI)=0.427(0.190\sim 0.959), 0.472(0.268\sim 0.831)$]; 根据 Cox 回归分析结果绘制列线图, TP53 mRNA 相对表达量降低 0.05, 患者宫颈癌术后复发风险增加 13.75 分, STK11 mRNA 相对表达量降低 0.05, 宫颈癌患者术后复发风险增加 12.50 分; 列线图模型预测宫颈癌患者术后复发风险的 C-index 为 0.856(95%CI 0.794~0.917), 提示模型辨别度良好。结论 宫颈癌患者癌组织中 TP53、STK11 mRNA 低表达, 且与患者术后复发风险有关, 可能成为评估患者预后的新型标志物。

【关键词】 宫颈癌; 肿瘤抑制因子 P53; 丝氨酸/苏氨酸激酶 11; 列线图; 预后**【中图分类号】** R737.33 **【文献标识码】** A

Expression and clinical significance of TP53 and STK11 in cervical cancer tissue Wang Yiting*, Tian Tingting, Li Lin, Zhang Yujie.* Reproductive Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Heilongjiang Provincial Hospital, Heilongjiang Harbin 150056, China

Funding program: Research Project of Heilongjiang Provincial Health Commission (2020-236)

Corresponding author: Tian Tingting, E-mail: water0511@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of tumor suppressor p53 (TP53) and serine/threonine kinase 11 (STK11) in cervical cancer tissues and adjacent tissues, with a focus on analyzing the correlation between TP53 and STK11 expression in cancer tissues and clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 113 cervical cancer patients who underwent surgical treatment at Heilongjiang Provincial Hospital from January 2018 to December 2022. The expression of TP53 and STK11 in cancer tissues and adjacent tissues was statistically analyzed, and postoperative follow-up data were reviewed. Patients were grouped according to their prognosis (recurrence and metastasis within 2 years after surgery), and the expression of TP53 and STK11 in cancer tissues was compared under different pathological characteristics and prognosis conditions. Cox regression analysis, nomogram, and decision curve analysis were used to analyze the possible relationship between TP53 and STK11 expression and prognosis. **Results** The expression levels of TP53 mRNA and STK11 mRNA in cervical cancer tissues were lower than those in adjacent tissues ($t/P=6.642/<0.001, 24.874/<0.001$). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage II A and the proportion of lymph node metastasis in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ($\chi^2/P=14.962/0.001, 9.611/0.002$). The expression levels of TP53 mRNA and STK11 mRNA in the recurrence group were lower than those in the non-recurrence group ($t/P=3.511/0.001, 3.553/0.001$). Multivariate Cox regression analysis revealed that FIGO stage II A and lymph node metastasis were significant risk factors for cervical cancer recurrence [$HR(95\%CI)=3.556(1.126\sim 11.235), 2.804(1.071\sim 7.342)$], while

TP53 and STK11 demonstrated protective effects [HR (95%CI)=0.427 (0.190-0.959), 0.472 (0.268-0.831)]. The nomogram based on Cox regression analysis showed that a 0.05 decrease in TP53 mRNA expression level increased the postoperative recurrence risk of cervical cancer by 13.75 points, while a 0.05 decrease in STK11 mRNA expression level raised the risk by 12.50 points. The nomogram model predicted a C-index of 0.856 (95%CI: 0.794-0.917) for evaluating the risk of postoperative cervical cancer recurrence, indicating good model discrimination. **Conclusion** The low expression of TP53 and STK11 in cervical cancer tissues is associated with the risk of postoperative recurrence in patients and may serve as a novel biomarker for evaluating the prognosis of cervical cancer patients.

【Key words】 Cervical cancer; Tumor suppressor p53; Serine/threonine kinase 11; Nomogram; Prognosis

癌症是 21 世纪主要的公共卫生问题之一,据统计,女性癌症粗发病率为 247/10 万^[1]。而宫颈癌作为女性生殖系统最常见的恶性肿瘤,位于中国女性癌症谱第 5 位,在女性新发癌症中的构成比可达 6.6%^[2]。目前,以手术为主的综合疗法是治疗宫颈癌的主要手段,但部分患者术后复发风险仍较高^[3]。因此,寻找与宫颈癌患者预后相关的指标具有重要意义。肿瘤抑制因子 P53 (tumor suppressor gene p53, TP53) 基因位于第 17 号染色体的短臂处,因其在细胞周期调控、细胞凋亡和 DNA 修复中的功能,被称为“基因组的守护者”^[4]。而丝氨酸/苏氨酸激酶 11 (serine threonine kinase 11, STK11) 基因在调节细胞生长、存活和代谢中起重要作用,已有研究证实,其在结直肠癌、食管癌、胃癌、宫颈癌、子宫肉瘤等肿瘤组织表达明显低于正常组织^[5-6]。考虑到二者表达与癌细胞密切相关,或可能成为评估宫颈癌患者复发的重要指标。但目前关于宫颈癌组织中 TP53、STK11 表达与其复发的关系研究较少。鉴于此,现探讨宫颈癌组织中 TP53、STK11 表达及其与复发的关系,以期对宫颈癌的复发评估提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2018 年 1 月—2022 年 12 月黑龙江省医院妇产科-生殖中心接受手术治疗的宫颈癌患者 113 例的临床资料,年龄 31~79 (59.69±7.30) 岁;病程 1~13 (6.38±4.11) 周;吸烟史 25 例,饮酒史 17 例;宫颈癌家族史 30 例;国际妇产科学联盟 (FIGO) 分期^[7]: I A 期 27 例, I B 期 58 例, II A 期 28 例;宫颈癌类型:鳞癌 81 例,腺癌 32 例;肿瘤直径: > 2 cm 44 例, ≤2 cm 69 例;分化程度:低分化 28 例,中分化 85 例;淋巴结转移 42 例;合并基础疾病:高血压 28 例, 2 型糖尿病 17 例,慢性宫颈炎 30 例。本研究已获得医院伦理委员会批准 (20221011),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合宫颈癌的诊断标准, FIGO 分期为 I 期~ II A 期^[8]; ②初诊首治,于医院顺利完成单纯手术或以手术为基础的综合治

疗,术后病理确诊为宫颈癌; ③资料完整。(2) 排除标准: ①有腹部手术史; ②伴其他恶性肿瘤; ③复发性宫颈癌; ④合并除人乳头瘤病毒 (HPV) 外病毒感染,如人免疫缺陷病毒、肝炎病毒; ⑤随访期间失访者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 TP53、STK11 mRNA 表达检测: 于术中留取患者宫颈癌组织及癌旁组织 (距癌灶 ≥2 cm) 各 100 mg,液氮速冻后 -80℃ 保存,提取总 RNA 后检测 TP53、STK11 mRNA 表达,按照实时荧光定量 PCR 反应体系进行检测,引物序列见表 1。实时荧光定量 PCR 反应仪购自美国赛默飞公司 (型号: ABI7500), RNA 提取试剂盒、实时荧光定量 PCR 试剂盒均购自上海邦景实业有限公司 (货号: BJ-PJ6820、BJ-PJ6806)。PCR 扩增体系 20 μl: cDNA 模板 2 μl, 上、下游引物各 0.8 μl, SYBR Green Mix 10 μl, 用无菌水补足至体系总量; 反应程序: 95℃ 10 min、95℃ 30 s、60℃ 30 s, 共 40 次循环。以 GAPDH 为内参, 2^{-ΔΔCT} 法计算 TP53、STK11 基因的相对表达量。

表 1 TP53、STK11 基因引物序列
Tab.1 Primer sequences of TP53, STK11

基因	上游引物	下游引物
TP53	5'-GGTGTGGCATTTCAC-TGCTCAG-3'	5'-CTTGGACTTGAGTTC-CTTCTCGG-3'
STK11	5'-GGTGGATCATTCAAA-GTCTCGC-3'	5'-GCTAAGCCAAAATCA-GTCACCTT-3'
GAPDH	5'-GCACCGTCAAGGCTG-AGAAC-3'	5'-TGGTGAAGACGCCAG-TGGA-3'

1.3.2 随访及分组: 于宫颈癌患者手术后开始随访,每 3 个月通过门诊、电话等方式随访 1 次,随访截止时间为患者术后 2 年。将术后 2 年内出现复发 (随访期间术区出现肿瘤,即判定为复发) 的患者纳入复发组 (n=21),其余患者纳入未复发组 (n=92)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比 (%) 表示,组间比较采用 χ² 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较

采用独立样本 *t* 检验;Cox 回归分析宫颈癌患者术后复发的影响因素,使用 R 软件和 rms 程序包制作列线图,计算一致性指数(C-index)判断列线图预测模型的区分度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织与癌旁组织 TP53、STK11 mRNA 表达比较 宫颈癌患者癌组织中 TP53、STK11 mRNA 相对表达量低于癌旁组织($P < 0.01$) ,见表 2。

表 2 宫颈癌患者癌组织与癌旁组织 TP53、STK11 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of TP53 mRNA and STK11 mRNA levels in cancerous tissue and paracancerous tissue

组别	例数	TP53	STK11
癌旁组织	113	0.49±0.06	0.82±0.16
癌组织	113	0.29±0.06	0.41±0.08
<i>t</i> 值		6.642	24.874
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同预后宫颈癌患者临床资料比较 复发组肿瘤 FIGO 分期 II A 期、淋巴结转移占比高于未复发组($P < 0.01$);2 组其他临床资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$) ,见表 3。

表 3 未复发组与复发组宫颈癌患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data of cervical cancer patients in the non-recurrence group and the recurrence group

项目	未复发组 (<i>n</i> =92)	复发组 (<i>n</i> =21)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.17±7.36	61.95±6.79	1.583	0.116
肿瘤 FIGO 分期 [例(%)]	I A 期 23(25.00) I B 期 53(57.61) II A 期 16(17.39)	4(19.05) 5(23.81) 12(57.14)	14.962	0.001
宫颈癌类型 [例(%)]	鳞癌 69(75.00) 腺癌 23(25.00)	12(57.14) 9(42.86)	2.686	0.101
肿瘤直径 [例(%)]	>2 cm 32(34.78) ≤2 cm 60(65.22)	12(57.14) 9(42.86)	3.595	0.058
分化程度 [例(%)]	低分化 20(21.74) 中高分化 72(78.26)	8(38.10) 13(61.90)	2.454	0.117
淋巴结转移[例(%)]	28(30.43)	14(66.67)	9.611	0.002
病程($\bar{x} \pm s$, 周)	6.24±4.04	7.00±4.46	0.764	0.446
合并高血压[例(%)]	20(21.74)	8(38.10)	2.454	0.117
合并 2 型糖尿病[例(%)]	11(11.96)	6(28.57)	2.507	0.113
合并慢性宫颈炎[例(%)]	22(23.91)	8(38.10)	1.763	0.184
吸烟史[例(%)]	17(18.48)	8(38.10)	2.765	0.096
饮酒史[例(%)]	12(13.04)	5(23.81)	0.823	0.364
宫颈癌家族史[例(%)]	23(25.00)	7(33.33)	0.609	0.435

2.3 不同预后宫颈癌患者 TP53、STK11 mRNA 表达比较 复发组宫颈癌患者 TP53、STK11 mRNA 相对表达量低于未复发组($P < 0.01$) ,见表 4。

表 4 未复发组与复发组宫颈癌患者 TP53、STK11 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of TP53 mRNA and STK11 mRNA levels in cervical cancer patients with different recurrence status

组别	例数	TP53	STK11
未复发组	92	0.30±0.06	0.42±0.08
复发组	21	0.25±0.05	0.35±0.07
<i>t</i> 值		3.511	3.553
<i>P</i> 值		0.001	0.001

2.4 Cox 回归分析宫颈癌患者术后复发的影响因素 以宫颈癌患者术后复发为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目(赋值:FIGO 分期: I A 期 = “0”, I B 期 = “1”, II A 期 = “2”;淋巴结转移 = “1”,无淋巴结转移 = “0”;TP53、STK11 mRNA 为连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:肿瘤 FIGO 分期 II A 期、淋巴结转移是宫颈癌患者术后复发的独立危险因素,TP53 mRNA 高、STK11 mRNA 高是独立保护因素($P < 0.05$) ,见表 5。

表 5 Cox 回归分析宫颈癌患者术后复发的影响因素

Tab.5 Effectors of postoperative recurrence in cervical cancer patients by multivariate Cox regression analysis

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	HR 值	95%CI
FIGO 分期 II A 期	1.269	0.587	4.672	0.031	3.556	1.126~11.235
淋巴结转移	1.031	0.491	4.406	0.036	2.804	1.071~7.342
TP53 mRNA 高	-0.851	0.413	4.253	0.039	0.427	0.190~0.959
STK11 mRNA 高	-0.750	0.288	6.765	0.009	0.472	0.268~0.831

2.5 宫颈癌患者术后复发的风险预测模型 根据 Cox 回归分析结果,使用 R 包 rms 绘制列线图,见图 1。结果发现,TP53 mRNA 相对表达量降低 0.05,宫颈癌患者术后复发风险增加 13.75 分,STK11 mRNA 相对表达量降低 0.05,宫颈癌患者术后复发风险增加 12.5 分。该列线图模型预测宫颈癌患者术后复发的 C-index 为 0.856(95%CI 0.794~0.917) 提示模型辨别度良好。绘制决策曲线发现,预测模型较单一指标预测宫颈癌患者术后复发风险事件的净受益率更高,且阈值在 0~1.00 范围内的净受益率大于 0,最大净受益率为 0.185,提示 TP53、STK11 辅助肿瘤 FIGO 分期、淋巴结转移预测宫颈癌术后复发风险具有良好的精准度及临床获益,见图 2。

3 讨论

尽管宫颈癌普查与筛查技术的推广显著延长了患者的生存期,但宫颈癌患者术后癌症复发或转移依旧是影响其远期预后的首要问题。克热曼·牙库甫等^[9]

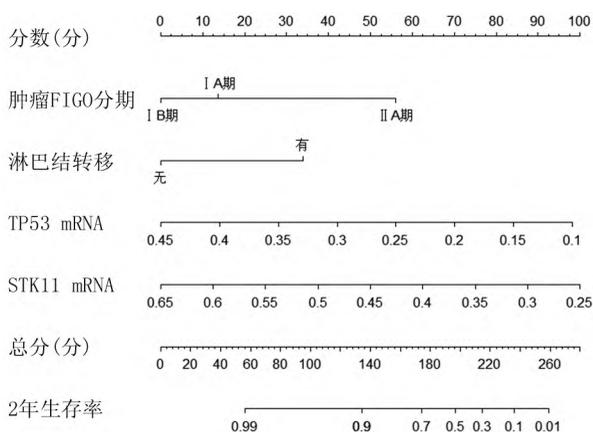


图1 TP53、STK11 辅助肿瘤 FIGO 分期、淋巴结转移预测宫颈癌患者术后复发风险的可视化列线图

Fig.1 A visual nomogram prediction model for predicting the postoperative recurrence risk of cervical cancer patients based on the combination of TP53 , STK11 , FIGO stage , and lymph node metastasis

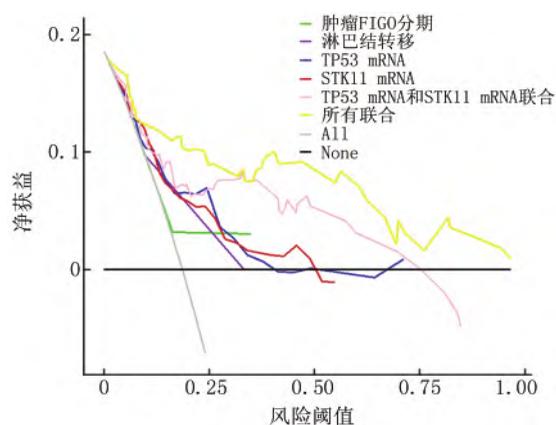


图2 TP53、STK11 辅助肿瘤 FIGO 分期、淋巴结转移预测宫颈癌患者术后复发风险的决策曲线

Fig.2 Decision curve for predicting the postoperative recurrence risk of cervical cancer patients using TP53 , STK11 , FIGO stage , and lymph node metastasis

研究表明,宫颈癌患者术后复发率可达 20.37% (22/108)。本研究结果显示,宫颈癌术后复发率为 18.58%,略低于上述研究结果,这可能与纳入患者的 FIGO 分期不同有关。本研究仅纳入 FIGO 分期 I A~II A 期患者,而上述研究纳入了 II B 期患者,因此术后复发风险存在差异。现阶段,临床上主要依据 FIGO 分期、淋巴结转移等临床病理资料评估宫颈癌患者的预后,但受到临床诊断水平、检查方法、主观判断等因素影响,临床病理资料评估存在局限性;且相同临床病理特征的宫颈癌患者预后亦存在差异^[10-11]。鉴于此,需要探寻与宫颈癌术后复发存在关联的实验室指标,

从而有效预测术后复发风险,为针对性防治措施的制定与实施提供指导。

近年来,随着分子生物学技术的发展,临床开始关注基因表达在宫颈癌发生、发展及预后中的作用。p53 蛋白是一种肿瘤抑制基因编码的蛋白质,既往研究证实其可激活多个靶基因的表达,在调控细胞周期、凋亡和基因组稳定性方面发挥关键作用^[12]。TP53 基因作为编码由 393 个氨基酸残基组成的 p53 蛋白,位于染色体 17p 上,本研究发现宫颈癌组织中 TP53 mRNA 表达显著下调,这与胡成乙等^[13]关于 TP53 表达缺失是癌症早期事件的结论相似,证实了宫颈癌患者癌组织中 TP53 呈低表达状态。深入探讨其机制,TP53 基因为抑癌基因,高危 HPV 的 E6 蛋白可与宿主细胞的 E3 泛素连接酶结合形成复合物,该复合物通过泛素-蛋白酶体途径降解 p53 蛋白^[14]。故而癌组织中活跃的高危 HPV 通过 E6 蛋白持续降解 p53 蛋白,促使 TP53 mRNA 合成减少,最终癌组织中 TP53 mRNA 表达量显著降低。本研究进一步分析了 TP53 mRNA 表达与宫颈癌术后复发的关系,结果证实 TP53 低表达是宫颈癌患者术后复发的风险因素。其原因在于,在正常生理状态下,TP53 基因可通过监测 DNA 损伤、修复受损 DNA 或启动细胞凋亡机制,从而有效预防肿瘤的发生、发展^[15]。当 TP53 mRNA 表达缺失时,细胞凋亡进程受到阻碍,肿瘤细胞获得存活与增殖的条件,术后复发的风险亦随之增加。

STK11 基因系运用定位候选克隆法获得的一种基因,包含 3 个结构域,即 N 端的非催化结构域、催化结构域和 C 端不具备催化功能的调节结构域^[16]。多数学者认为,STK11 基因亦为抑癌基因,其可通过调控细胞周期 G1/S 期检查点诱导细胞周期阻滞,进而有效抑制细胞增殖,在既往与乳腺癌、卵巢癌等肿瘤相关研究中,均有 STK11 基因表达变化的报道^[17-18]。但 STK11 在宫颈癌中的表达及其临床价值缺乏深入探讨。本研究发现,宫颈癌组织中 STK11 mRNA 表达亦显著下调,提示 STK11 基因的低表达与宫颈癌发生、发展或存在相关性。对其机制深入分析,相较于癌旁组织尚未经历肿瘤恶性转化或仅处于肿瘤恶性转化的早期阶段,癌组织已经历了恶性转化过程,在此过程中,DNA 甲基化修饰会阻碍转录因子与启动子的结合,或招募抑制转录的蛋白复合物,从而干扰 STK11 基因的转录调控网络,进而可导致癌组织中 STK11 mRNA 表达水平显著下降。本研究进一步探讨发现,癌组织中 STK11 低表达是宫颈癌术后复发的危险因素。分析其原因,STK11 基因编码的蛋白是肝激酶 B1

(LKB1) ,而 LKB1 参与细胞的 DNA 修复过程^[19]。故当细胞发生 DNA 损伤时 STK11 基因可通过激活相关的信号通路 ,招募 DNA 修复蛋白到损伤部位 ,促进 DNA 的修复。此外 ,STK11 基因可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶信号通路 ,调控细胞合成代谢和自噬过程 ,限制肿瘤细胞的生长和增殖。故当宫颈癌患者 STK11 表达下调时 ,STK11 基因对 DNA 的修复作用会被削弱 ,且无法维持对肿瘤细胞的限制作用 ,肿瘤细胞将更易于进入生长、增殖状态 ,术后复发风险亦随之升高。

此外 ,本研究多因素 Cox 回归分析结果显示 ,肿瘤 FIGO 分期高、淋巴结转移等因素亦对宫颈癌患者术后复发有显著影响 ,而肿瘤 FIGO 分期高、淋巴结转移是既往研究已证实的宫颈癌预后不良指标^[20]。结合本研究结果提示 ,TP53、STK11 或可辅助肿瘤 FIGO 分期、淋巴结转移预测宫颈癌术后复发风险 ,为个体化治疗方案制定提供重要参考。因此 ,本研究进一步构建了宫颈癌术后复发风险的预测模型 ,该模型对宫颈癌患者术后复发风险预测的 C-index 为 0.856 ,证实该模型对宫颈癌患者预后风险具有理想的预测精度。

4 结 论

综上所述 ,与癌旁组织比较 ,宫颈癌患者癌组织 TP53、STK11 表达水平降低 ,且癌组织中 TP53、STK11 表达情况与宫颈癌患者术后复发风险有关 ,通过检测宫颈癌患者癌组织中 TP53、STK11 表达 ,结合患者的具体临床特征(肿瘤 FIGO 分期、淋巴结转移等) ,或可初步判断患者复发风险情况 ,指导治疗方案的调整。但本研究存在一定局限性 ,为单中心研究 ,且样本量较小 ,后续仍需开展前瞻性、多中心、大样本研究进行验证。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王轶婷: 设计试验、实施研究; 田婷婷: 采集数据、论文撰写; 李琳: 数据整理、统计分析; 张宇杰: 研究指导、论文修改

参考文献

[1] Han B ,Zheng R ,Zeng H ,et al. Cancer incidence and mortality in China 2022[J]. J Natl Cancer Cent ,2024 ,4(1) : 47-53. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.

[2] 王裕新 ,潘凯枫 ,李文庆. 2022 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志 ,2024 ,10(3) : 1-16. DOI: 10.12151/JMCM.2024.03-01.

[3] 孙晓娟 ,周高英 ,王羽. 核转录因子 κB 家族蛋白及 HPV E6/E7 mRNA 与早期宫颈癌复发的关系[J]. 安徽医学 ,2024 ,45(3) : 342-347. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.016.

[4] 张晨 ,李春明. TP53 基因突变与口腔鳞状细胞癌预后的关系[J]. 现代肿瘤医学 ,2023 ,31(11) : 2169-2172. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.11.036.

[5] 夏思雨 ,赵梓彤 ,李里. STK11 基因突变与非小细胞肺癌免疫治疗相关性研究进展[J]. 肿瘤防治研究 ,2022 ,49(8) : 850-854.

DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1133.

[6] 凌永嫦 ,李妹燕 ,仇雯丽 ,等. 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 11 在泛癌的发生和预后中的作用及免疫分析[J]. 中国医科大学学报 ,2023 ,52(6) : 512-519. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2023.06.006.

[7] 林仲秋. FIGO/IGCS 妇科恶性肿瘤分期及临床实践指南之三: 宫颈癌[J]. 国际妇产科学杂志 ,2008 ,35(3) : 226-228. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1870.2008.03.024.

[8] Marth C ,Landoni F ,Mahner S ,et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis ,treatment and follow-up [J]. Ann Oncol ,2017 ,28 (S4) : iv72-iv83. DOI: 10.1093/annonc/mdx220.

[9] 克热曼·牙库甫 ,玛丽亚木古丽·克依木 ,韩涛 ,等. 宫颈癌患者自身免疫功能、肿瘤标志物水平对癌根治术后复发的影响[J]. 疑难病杂志 ,2024 ,23(7) : 793-797. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.07.006.

[10] 张毅 ,伍紫蕊 ,李玉佳 ,等. 宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 表达与临床病理特征关系及预后价值[J]. 疑难病杂志 ,2025 ,24(7) : 843-847 ,854. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.07.014.

[11] 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(5) : 102549. DOI: 10.1016/j.artmed.2023.102549.

[12] Guo M ,Qiao Y ,Lu Y ,et al. Squalene epoxidase facilitates cervical cancer progression by modulating tumor protein p53 signaling pathway[J]. J Obstet Gynaecol Res ,2023 ,49(5) : 1383-1392. DOI: 10.1111/jog.15576.

[13] 胡成乙 ,李莹莹 ,孙鹰. 老年胃癌患者癌组织 KLF17、TP53 蛋白表达及临床意义[J]. 老年医学与保健 ,2024 ,30(5) : 1382-1387. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2024.05.033.

[14] Sun C ,Zhang J ,Pan L ,et al. Innovative nomogram for cervical cancer prediction: Integrating high-risk HPV infection , p53 genotype ,and blood routine parameters [J]. Front Oncol ,2025 ,20(15) : 1541928. DOI: 10.3389/fonc.2025.1541928.

[15] Bakhanashvili M. The role of tumor suppressor p53 protein in HIV-host cell interactions[J]. Cells ,2024 ,13(18) : 1512. DOI: 10.3390/cells13181512.

[16] Zhao Q ,Han YM ,SONG P ,et al. Endothelial cell-specific expression of serine/threonine kinase 11 modulates dendritic cell differentiation [J]. Nat Commun ,2022 ,13(1) : 648. DOI: 10.1038/s41467-022-28316-6.

[17] Wang G ,Wang J ,Li C ,et al. ZNF703 promotes triple-negative breast cancer cell progression and in combination with STK11 predicts disease recurrence (ZS -TNBC Model) [J]. Gene ,2025 ,20(942) : 149258. DOI: 10.1016/j.gene.2025.149258.

[18] Trelford CB ,Buensuceso A ,Tomas E ,et al. LKB1 and STRADα promote epithelial ovarian cancer spheroid cell invasion [J]. Cancers (Basel) ,2024 ,16(22) : 3726. DOI: 10.3390/cancers16223726.

[19] Dehghani A ,Sharma AE ,Siegmond SE ,et al. STK11 (LKB1) immunohistochemistry is a sensitive and specific marker for STK11 adnexal tumours [J]. Histopathology ,2024 ,85(5) : 769-782. DOI: 10.1111/his.15303.

[20] 王永花 ,张宽. 宫颈癌术后复发影响因素的研究进展[J]. 医学综述 ,2021 ,27(7) : 1340-1344. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.07.017.

(收稿日期: 2025-08-07)