【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.014

论著 · 临床

宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 表达与临床病理特征关系及预后价值

张毅,伍紫蕊,李玉佳,黄官友

基金项目：贵州省科技支撑计划项目(20201036)
作者单位：550001　贵阳,贵州医科大学附属医院妇产科(张毅、伍紫蕊、李玉佳),生殖中心(黄官友)
通信作者：黄官友,E-mail:yi9952099@163.com

【摘　要】 **目的**　研究宫颈癌组织 NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 6(NSUN6)、硫酸酯酶 1(SULF1)的表达及其与临床病理特征和预后的关系。**方法**　选取 2019 年 6 月—2021 年 6 月贵州医科大学附属医院妇产科收治的宫颈癌患者 92 例的临床资料。利用实时荧光定量 PCR 和免疫组织化学检测癌组织 NSUN6、SULF1 mRNA 和蛋白表达;应用 R 语言分析人类基因组图谱(TCGA)数据库中宫颈癌组织和正常宫颈组织中 NSUN6、SULF1 表达差异;K-M 曲线分析 NSUN6、SULF1 蛋白表达对宫颈癌患者预后的影响;Cox 回归模型筛选宫颈癌预后的影响因素。**结果**　TCGA 数据库分析结果显示,宫颈癌组织中 NSUN6、SULF1 mRNA 表达高于正常宫颈组织(t/P = 22.281/<0.001、53.721/<0.001);宫颈癌患者癌组织 NSUN6、SULF1 mRNA 表达均高于癌旁组织(t/P = 37.619/<0.001、36.442/<0.001),宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 蛋白阳性率均高于癌旁组织(χ^2/P = 85.546/<0.001、86.891/<0.001);宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 蛋白阳性率在 FIGO 分期Ⅰ B2 ~ Ⅱ B 期、淋巴结转移均高于Ⅰ A ~ Ⅰ B1 期、无淋巴结转移(t/P = 7.934/0.005、5.327/0.021、13.512/<0.001、4.564/0.033);NSUN6 阳性与阴性、SULF1 阳性与阴性 3 年总生存(OS)率之间比较,差异均无统计学意义(P>0.05),NSUN6 阳性、SULF1 阳性患者 3 年无进展生存(PFS)率均低于阴性患者(χ^2/P = 8.120/0.004、36.442/<0.001);FIGO 分期Ⅰ B2 ~ Ⅱ B 期、淋巴结转移、NSUN6 阳性、SULF1 阳性是宫颈癌患者预后不良的危险因素[HR(95% CI) = 1.402(1.115 ~ 1.764)、1.339(1.094 ~ 1.639)、1.374(1.082 ~ 1.746)、1.278(1.054 ~ 1.548)]。**结论**　宫颈癌组织中 NSUN6、SULF1 mRNA 和蛋白表达均升高,两者均与不良临床病理特征相关,是评估宫颈癌预后的标志物。

【关键词】 宫颈癌;NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 6;硫酸酯酶 1;预后
【中图分类号】 R737.33　　【文献标识码】 A

The relationship between the expression of NSUN6 and SULF1 in cervical cancer tissues and clinicopathological features and prognostic value

*Zhang Yi**, *Wu Zirui*, *Li Yujia*, *Huang Guanyou*.* *Department of Gynecology and Obstetrics, Guizhou Medical University Affiliated Hospital, Guizhou, Guiyang* 550001, *China*

Funding program: *Guizhou Province Science and Technology Support Plan Project* (20201036)

Corresponding author: *Huang Guanyou*, *E-mail*: *yi*9952099@163.*com*

【**Abstract**】 **Objective**　To study the expression of NOP2 / Sun RNA methyltransferase 6 (NSUN6) and Sulfatase 1 (SULF1) in cervical cancer tissues and their relationship with clinicopathological features and prognosis.**Methods**　The expression differences of NSUN6 and SULF1 in cervical cancer tissues and normal cervical tissues in the human genome atlas database were analyzed by R language. The clinical data of 92 patients with cervical cancer admitted to the Department of gynecology and obstetrics of Guizhou Medical University Affiliated Hospital from June 2019 to June 2021 were collected. The expression of NSUN6 and SULF1 in cancer tissues was detected by real-time fluorescence quantitative PCR and immunohistochemistry; K-M curve was used to compare the prognostic differences of different NSUN6 and SULF1 protein expressions in patients with cervical cancer; Cox regression model was used to screen the prognostic factors of cervical cancer.**Results**　The results of TCGA database and qPCR showed that the expression of NSUN6 mRNA and SULF1 mRNA in cervical cancer tissues was higher than that in normal tissues (t/P=22.281/<0.001,53.721/<0.001,37.619/<0.001,36.442/<0.001);The positive rates of NSUN6 and SULF1 proteins in cervical cancer tissues were higher than those in adjacent tissues (t/P=85.546/<0.001, 86.891/<0.001).The positive rates of NSUN6 and SULF1 in cervical cancer tissues with FIGO stage Ⅰ B2－Ⅱ B and lymph

中国知网　https://www.cnki.net

node metastasis were higher than those of ⅠA-ⅠB1 and no lymph node metastasis (t/P=7.934/0.005,5.327/0.021,13.512/<0.001,4.564/0.033). There was no significant difference in 3-year overall survival rate between NSUN6 positive and negative, SULF1 positive and negative (P>0.05); The 3-year progression-free survival rate of NSUN6 positive and SULF1 positive was lower than that of NSUN6 negative and SULF1 negative (χ^2/P=8.120/0.004,36.442/<0.001). NSUN6 positive, SULF1 positive, FIGO stage ⅠB2-ⅡB and lymph node metastasis were risk factors affecting the prognosis of cervical cancer[*HR*(95% *CI)*=1.374(1.082-1.746),1.278(1.054-1.548),1.402(1.115-1.764),1.339(1.094-1.639)]. **Conclusion**　The expressions of NSUN6 and SULF1 mRNA and protein in cervical cancer tissues are increased, both of which are related to poor clinicopathological features and are markers for evaluating the prognosis of cervical cancer.

【**Key words**】 Cervical cancer; NOP2/SUN RNA methyltransferase family member 6; Sulfatase 1; Prognosis

宫颈癌是常见的女性生殖道恶性肿瘤,2020 年全球宫颈癌新发 57 万例,死亡例数 31 万例[1]。虽然近年来宫颈癌的预防和诊治取得了一定的发展,但患者的远期预后情况不容乐观[2]。NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 6(NOP2/Sun RNA methyltransferase 6, NSUN6)属于 NSUN 蛋白家族成员,能对 mRNA 或 tRNA 的特定位点进行甲基化修饰,参与调节机体造血功能、代谢紊乱等过程[3]。研究表明,直肠癌组织 NSUN6 表达上调,其能促进甲基转移酶样因子 3 的 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, m5C)修饰,促进肿瘤恶性增殖[4]。硫酸酯酶 1(sulfatase 1, SULF1)属于硫酸酯酶家族成员,影响胚胎发育和细胞增殖过程[5]。研究表明,胰腺癌、胃癌中 SULF1 表达上调,其能激活 Hedgehog 信号通路,促进癌细胞的侵袭和迁移[6-7]。目前关于宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 表达的研究较少,本研究通过分析宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 的表达,探讨两者的临床价值,报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2019 年 6 月—2021 年 6 月贵州医科大学附属医院妇产科收治的宫颈癌患者 92 例的临床资料,年龄 33~78 (56.73±7.24)岁;病程:3~41 (15.13±4.20)d;高血压 28 例,糖尿病 12 例,均无明显家族遗传史、无明显诱因;鳞癌 62 例,腺癌 30 例;浸润深度:<1/2 肌层 50 例, ≥1/2 肌层 42 例;肿瘤大小:<4 cm 54 例,≥4 cm 38 例;高中分化 53 例,低分化 39 例;FIGO 分期:ⅠA~ⅠB1 期 47 例,ⅠB2~ⅡB 期 45 例;淋巴结转移 36 例。本研究经医院伦理委员会批准通过(20190130),患者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结合患者临床症状、体征及辅助检查,同时病理检查明确为宫颈癌;②首次诊治,入院前未接受任何治疗;③临床相关资料完整。(2)排除标准:①已出现肿瘤远处转移;②合并其他器官的恶性肿瘤;③合并严重的心肺功能障碍、自身免疫系统疾病等。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　NSUN6、SULF1 mRNA 检测:留取术中宫颈癌组织和癌旁组织,各约 50 mg,研钵研磨后,低温离心机 3 000 r/min 离心 15 min,分离留取上清,采用 Trizol 提取 RNA,分光光度计(美国赛默飞公司,型号:Narodrop2000)测量样品 RNA 的浓度和纯度。逆转录试剂盒购自日本 TAKARA 公司(型号:RR036A)。逆转录体系,RT Master Mix(5×) 4 μl,总 RNA 2 μl,DEPC 水 14 μl,总体积 20 μl;反应条件:37℃ 15 min、85℃ 5 s、4℃停止反应。TB Green® Premix Ex TagTM ll 购自日本 TaKaRa 公司(货号:RR820A)。引物的设计和合成均由上海华大公司完成。引物序列:NSUN6 上游 5'-ACGACCCGCAACAATGAAG-3', 下游 5'-GGAAGTCGAGTCCTCACCAC-3';SULF1 上游 5'-GTGAGGACTCGACTTCCCG-3', 下游 5'- GCCGCTATCGGTCTTTCCG -3';GAPDH 上游 5'-AGCCGCGAGTATGATACCG-3',下游 5'- GCCCGAAGAATTTTTGGTGCTC-3'。实时荧光定量 PCR:总体系为 10 μl,其中 TB Green PremixEx Tag ll 5 μl, Forward/Reverse Primer 各 0.2 μl,cDNA 1 μl, DEPC 水 3.6 μl。实验程序:95℃ 5 min、95℃ 30 s、60℃ 60 s、72℃ 34 s,循环 40 次。以 GAPDH 为内参,$2^{-\triangle\triangle CT}$ 法计算目的基因的相对表达量。

1.3.2　NSUN6、SULF1 蛋白检测:取宫颈癌组织和癌旁组织的石蜡切片,常规脱蜡,梯度酒精水化处理,按照常规免疫组化染色步骤进行实验。免疫组化染色试剂盒购自北京中杉金桥公司(货号:PV-9000)。高压锅中抗原热修复,自然冷却后,3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶,NSUN6、SULF1 一抗(稀释比 1∶100,美国 abcam 公司,货号:ab307430、ab32763)4℃过夜,按常规免疫组化步骤进行显色及封片。采用半定量计分法,即染色强度和阳性细胞百分比两者的乘积>2 分判断为阳性,≤2 分为阴性。染色强度:无着色 0 分,浅黄色 1 分,黄褐色 2 分,棕褐色 3 分;阳性细胞百分比:≤1%为 0 分,2%~25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~

中国知网　https://www.cnki.net

75%为 3 分，>75%为 4 分。

1.3.3　随访：通过门诊、电话等方式随访患者的预后生存情况，3～6 个月随访 1 次，随访时间 2019 年 6 月—2024 年 6 月。随访结局包括无进展生存率（progression free survival，PFS）和总体生存率（overall survival，OS）。PFS 是自术后至随访出现肿瘤复发、转移和死亡；OS 是术后至出现肿瘤相关死亡。

1.4　统计学方法　符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以频数/构成比（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验；应用 R 语言分析人类基因组图谱（TCGA）数据库中宫颈癌组织和正常宫颈组织中 NSUN6、SULF1 表达差异；K-M 曲线分析 NSUN6、SULF1 蛋白表达对宫颈癌患者预后的影响；Cox 回归模型筛选宫颈癌预后的影响因素。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　TCGA 数据库中宫颈癌组织和正常宫颈组织 NSUN6、SULF1 mRNA 表达比较　TCGA 数据库分析结果显示，宫颈癌组织 NSUN6（3.89±0.68）、SULF1（5.19±0.66）mRNA 表达高于正常宫颈组织（2.91±0.36）、（2.91±0.34）（t/P=22.281/<0.001、53.721/<0.001）。

2.2　宫颈癌患者癌旁组织和癌组织 NSUN6、SULF1 mRNA 和蛋白表达比较　宫颈癌患者癌组织 NSUN6、SULF1 mRNA 和蛋白表达均高于癌旁组织（$P<0.01$），见表 1、图 1。

表 1　宫颈癌患者癌旁组织和癌组织 NSUN6、SULF1 基因表达和蛋白阳性率比较

Tab.1　Comparison of NSUN6 and SULF1 gene expression and protein positivity rates in adjacent and cancerous tissues of cervical cancer patients

组　别	例数	NSUN6		SULF1	
		基因表达（$\bar{x}\pm s$）	蛋白阳性［例（%）］	基因表达（$\bar{x}\pm s$）	蛋白阳性［例（%）］
癌旁组织	92	0.56±0.14	8（8.70）	0.79±0.18	6（6.52）
癌组织	92	2.71±0.53	70（76.09）	3.17±0.60	68（73.91）
t/χ^2 值		37.619	85.546	36.442	86.891
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3　宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 蛋白阳性率在不同临床参数中差异比较　宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 阳性率在 FIGO 分期ⅠB2～ⅡB 期、淋巴结转移高于ⅠA～ⅠB1 期、无淋巴结转移（$P<0.05$），见表 2。

2.4　NSUN6、SULF1 蛋白表达对宫颈癌患者预后的影响　宫颈癌患者 92 例截止至随访结束时，死亡 9 例，肿瘤进展 20 例，3 年 OS 率为 90.22%（83/92），3 年 PFS 率为 78.26%（72/92）。NSUN6 阳性与阴性、SULF1 阳性与阴性 3 年 OS 率之间比较，差异无统计学意义（P 均>0.05）。NSUN6 阳性、SULF1 阳性 3 年 PFS 率分别低于 NSUN6 阴性、SULF1 阴性（P 均<0.01），见表 3。

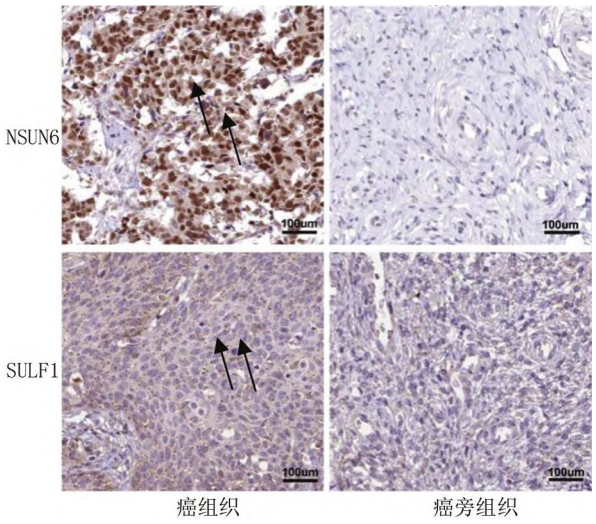

图 1　癌组织和癌旁组织 NSUN6、SULF1 蛋白表达比较（免疫组化，×200）

Fig. 1　Comparison of NSUN6 and SULF1 protein expression between cancer tissue and adjacent tissue（immunohistochemistry，× 200）

表 3　NSUN6、SULF1 蛋白表达对宫颈癌患者预后的影响

Tab.3　The prognostic impact of NSUN6 and SULF1 protein expression on cervical cancer patients

组　别	3 年 OS	χ^2 值	P 值	3 年 PFS	χ^2 值	P 值
NSUN6						
阳性	88.57（62/70）	4.153	0.063	74.29（52/70）	8.120	0.004
阴性	95.45（21/22）			90.91（20/22）		
SULF1						
阳性	88.23（60/68）	2.302	0.129	73.53（50/68）	36.442	<0.001
阴性	95.83（23/24）			91.67（22/24）		

2.5　多因素 Cox 回归分析宫颈癌患者预后不良的影响因素　以宫颈癌患者预后情况为因变量（1=进展，0=无进展），上述结果中 $P<0.05$ 的项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析，结果显示：FIGO 分期ⅠB2～ⅡB 期、淋巴结转移、NSUN6 阳性、SULF1 阳性是宫颈癌患者预后不良的危险因素（$P<0.01$），见表 4。

3　讨　论

宫颈癌是全球女性第四大常见恶性肿瘤，也是癌症相关死亡的第四大原因。早期宫颈癌的最佳治疗方式首选手术治疗，但术后依然存在一定的复发率和病

中国知网　https://www.cnki.net

表 2　宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 蛋白阳性率在不同临床参数中差异比较　[例(%)]

Tab.2　Comparison of differences in NSUN6 and SULF1 protein positivity among different clinical parameters in cervical cancer tissues

项　目		例数	NSUN6 阳性(n=70)	χ^2 值	P 值	SULF1 阳性(n=68)	χ^2 值	P 值
年龄	≤60 岁	56	40(71.43)	1.707	0.191	39(69.64)	1.353	0.245
	>60 岁	36	30(83.33)			29(80.56)		
病理类型	鳞癌	62	44(70.97)	2.739	0.098	45(72.58)	0.175	0.676
	腺癌	30	26(86.67)			23(76.67)		
肿瘤大小	<4 cm	54	38(70.37)	2.348	0.125	37(68.52)	1.973	0.160
	≥4 cm	38	32(84.21)			31(81.58)		
肌层浸润深度	<1/2 肌层	50	35(70.00)	2.230	0.135	35(70.00)	0.870	0.351
	≥1/2 肌层	42	35(83.33)			33(78.57)		
肿瘤分化程度	高中分化	53	38(71.70)	1.324	0.250	36(67.93)	2.325	0.127
	低分化	39	32(82.05)			32(82.05)		
FIGO 分期	ⅠA~ⅠB1 期	47	30(63.83)	7.934	0.005	27(57.45)	13.512	<0.001
	ⅠB2~ⅡB 期	45	40(88.89)			41(91.11)		
淋巴结转移	无	56	38(67.86)	5.327	0.021	37(66.07)	4.564	0.033
	有	36	32(88.89)			31(86.11)		

表 4　多因素 Cox 回归分析宫颈癌患者预后不良的影响因素

Tab.4　Multivariate Cox regression analysis of factors affecting poor prognosis in cervical cancer patients

因　素	β 值	SE 值	$Wald$ 值	P 值	HR 值	95%CI
FIGO ⅠB2~ⅡB 期	0.338	0.117	8.346	<0.001	1.402	1.115~1.764
淋巴结转移	0.292	0.103	8.037	<0.001	1.339	1.094~1.639
NSUN6 阳性	0.318	0.122	6.794	<0.001	1.374	1.082~1.746
SULF1 阳性	0.245	0.098	6.250	<0.001	1.278	1.054~1.548

死率[8]。临床上主要参考 FIGO 分期、病理分级及肿瘤大小等相关因素评估宫颈癌患者的预后，但临床病理资料分组时临界值选择方法不同对结果产生不同影响，并且相同临床病理特征的患者预后仍存在差异[9]。

NSUN6 是一种 RNA m5C 甲基转移酶，可在 RNA 的核苷酸链上添加一个化学基团来调节细胞增殖、分化及迁移等生物学行为。研究表明，前列腺癌中 NSUN6 表达升高，其能够抑制获得原始 B 细胞、$CD8^+$ T 细胞等免疫细胞的浸润水平，促进肿瘤细胞的免疫逃逸，导致患者不良预后，本研究中宫颈癌组织 NSUN6 mRNA 和蛋白表达上调，这与既往学者在宫颈癌组织中利用液相色谱—串联质谱检测的结果一致，但该研究纳入病例数较少，仅 21 例，结果未能在较大样本量的基础上进一步验证[10]。本研究同时在转录水平和蛋白表达水平基础上证实宫颈癌组织 NSUN6 表达升高。NSUN6 能够在 Lys59 处甲基化修饰哺乳动物 STE20 相关激酶，导致肿瘤细胞中哺乳动物 STE20 相关激酶失活，Hippo/YAP 通路及下游靶基因激活，抑制肿瘤细胞的分化，促进肿瘤转移[11]。本研究中，FIGO 分期ⅠB2~ⅡB 期、淋巴结转移的癌组织中 NSUN6 蛋白表达较高，提示 NSUN6 能够促进宫颈癌的恶性进展。有学者报道，食管鳞状细胞癌中 NSUN6 的过表达能够介导 tRNA m5C 修饰，以密码子依赖的方式选择性地增强 CDH1 mRNA 的翻译效率，增强癌细胞的黏附转移能力[12]。此外，NSUN6 的表达上调还能够抑制肿瘤免疫微环境中 $CD8^+$T 细胞的浸润，促进 M2 型肿瘤相关巨噬细胞的免疫浸润，促进免疫抑制微环境的形成，导致肿瘤进展[13]。本研究中，NSUN6 阳性患者的 3 年 PFS 较低，与既往研究报道的结果一致[10]，但该研究仅在 mRNA 水平进行分析，未能在 NSUN6 蛋白水平进一步验证，本研究进一步表明 NSUN6 的蛋白表达上调能增加宫颈癌肿瘤复发、转移等的风险，导致患者不良预后。研究表明，宫颈癌细胞中 NSUN6 的过表达能够促进 N-myc 下游调节基因 1 mRNA 的 m5C 修饰，增强 NDRG1 mRNA 的稳定性，促进同源重组介导的 DNA 损伤修复，进而导致宫颈癌的放射抵抗[10]。此外，胶质母细胞瘤中 NSUN6 能够介导 NELFB 的 m5C 修饰，进而激活转录因子复合物，促进 TATA 盒结合位点下游基因转录，增强胶质母细胞瘤对烷基化剂治疗的抵抗性，导致患者不良预后[14]。

SULF1 是一种硫酸酯酶，主要通过在硫酸乙酰肝素高度硫酸化的结构域，选择性地去除硫酸乙酰肝素的 6-O-硫酸酯发挥作用，参与调节炎性反应、缺血性心肌修复及维持肾小球滤过屏障完整[15]。研究表明，结直肠癌、乳腺癌等肿瘤中 SULF1 表达上调，其能够激活血管内皮生长因子通路，促进肿瘤增殖及血行转移[16]。本研究中，宫颈癌中 SULF1 mRNA 和蛋白表达上调。研究表明，非小细胞肺癌中 lncRNA NEAT1 通

中国知网　https://www.cnki.net

过靶向结合 miR-376b-3p，增加 SULF1 mRNA 的稳定性及蛋白表达，增强丝裂原活化蛋白激酶和 AKT 的磷酸化水平，促进癌细胞的增殖、侵袭和迁移[17]。本研究中，FIGO 分期Ⅰ B2～Ⅱ B 期、淋巴结转移的癌组织 SULF1 蛋白阳性率较高，结果提示 SULF1 的表达可能通过促进宫颈癌的侵袭及转移，导致 FIGO 分期升高及淋巴结转移的发生，促进宫颈癌肿瘤的疾病进展[18-19]。既往有学者在宫颈癌细胞系 HeLa 细胞中发现 SULF1 表达上调，其可激活血管内皮生长因子受体 2/磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 信号通路，促进癌细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭，抑制细胞凋亡，导致肿瘤进展[20-21]。此外，结直肠癌中肿瘤相关成纤维细胞能够分泌产生 SULF1，其能够通过硫酸乙酰肝素蛋白多糖，促进血管内皮生长因子 A 的分泌，引起细胞外基质沉积和血管生成能力增强，促进肿瘤血行转移的发生[22]。本研究中，SULF1 阳性患者的 3 年 PFS 较差，分析其机制，SULF1 作为一种致癌因子促进癌细胞转移和顺铂化疗治疗的抵抗性形成，增加肿瘤术后复发转移的风险，导致患者不良预后。研究表明，结直肠癌中 SULF1 能与 Arylsulfatase 家族成员 H 相互作用，激活黏着斑激酶/AKT/mTOR 信号通路，促进结直肠癌的增殖、侵袭和迁移[23]。另外，肿瘤相关成纤维细胞分泌的 SULF1 通过与胃癌细胞膜上的转化生长因子 β 受体 3 结合，干扰转化生长因子 β_1 和其受体之间的相互作用，激活转化生长因子 β 信号通路，诱导上皮间质转化的发生，导致化疗耐药性形成[22]。

4　结　论

综上所述，宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 mRNA 和蛋白表达均升高，两者均与不良临床病理特征相关，是评估宫颈癌预后的标志物。但本研究未能发现不同 NSUN6、SULF1 表达宫颈癌患者的总体生存预后的差异，可能与本研究纳入的样本量较小有关，未来将设计多中心大样本临床试验进一步研究；其次，本研究仅在宫颈癌组织中研究了 NSUN6、SULF1 的表达，未能在细胞水平对两者的作用机制进行研究，后续可进一步在基础水平研究 NSUN6、SULF1 的分子机制，探讨两者的临床应用价值。

利益冲突：所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张毅：设计研究方案，实施研究过程，论文撰写，论文修改；伍紫蕊：实施研究过程，资料搜集整理，分析试验数据；李玉佳：实施研究过程，资料搜集整理；黄官友：提出研究思路，论文审核

参考文献

[1] Kobayashi O, Kamata S, Okuma Y, et al. Carcinogenesis and epidemiology of cervical cancer: The hallmark of human papillomavirus-associated cancer[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2024, 50(1): 25-30. DOI: 10.1111/jog.15997.

[2] 李鑫宇，张慧珍. 局部晚期宫颈癌预后影响因素的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报，2024，45(23)：2291-2296. DOI：10.3969/j.issn.1002-1256.2024.23.018.

[3] Mattioli F, Worpenberg L, Li CT, et al. Biallelic variants in NSUN6 cause an autosomal recessive neurodevelopmental disorder[J]. Genet Med, 2023, 25(9): 1009-1118. DOI: 10.1016/j.gim.2023.100900.

[4] Cui Y, Lv P, Zhang C. NSUN6 mediates 5-methylcytosine modification of METTL3 and promotes colon adenocarcinoma progression[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2024, 38(6): 2374-2389. DOI: 10.1002/jbt.23749.

[5] 王俊轶，鲁璐，何翔，等. SULF1 作为特发性肺纤维化与肺腺癌共同基因的鉴定及其生物学功能分析[J]. 中国肺癌杂志，2023，26(9)：669-683. DOI：10.3779/j.issn.1009-3419.2023.101.25.

[6] Lyu Y, Cheng Y, Wang B, et al. Sulfatase 1 expression in pancreatic cancer and its correlation with clinicopathological features and postoperative prognosis[J]. Cancer Biomark, 2018, 22(4): 701-707. DOI: 10.3233/CBM-181210.

[7] 王佳敏，初冬美，张家铜，等. 基于 GEO 和 TCGA 联合分析 SULF1 对胃癌总体生存率的影响[J]. 中国医科大学学报，2022，51(10)：865-869. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2022.10.001.

[8] 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肿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.

[9] 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.

[10] Yu M, Ni M, Xu F, et al. NSUN6-mediated 5-methylcytosine modification of NDRG1 mRNA promotes radioresistance in cervical cancer[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 139-148. DOI: 10.1186/s12943-024-02055-2.

[11] Li C, Wang S, Xing Z, et al. A ROR1-HER3-lncRNA signalling axis modulates the Hippo-YAP pathway to regulate bone metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(2): 106-119. DOI: 10.1038/ncb3464.

[12] Han H, Sun Y, Wei W, et al. RNA modification-related genes illuminate prognostic signature and mechanism in esophageal squamous cell carcinoma[J]. iScience, 2024, 27(3): 1093-1107. DOI: 10.1016/j.isci.2024.109327.

[13] Fang X, Miao C, Zeng T, et al. Role of m(5) C RNA methylation regulators in colorectal cancer prognosis and immune microenvironment[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(4): 24303-24312. DOI: 10.1002/jcla.24303.

[14] Awah CU, Winter J, Mazdoom CM, et al. NSUN6, an RNA methyltransferase of 5-mC controls glioblastoma response to temozolomide (TMZ) via NELFB and RPS6KB2 interaction[J]. Cancer Biol Ther, 2021, 22(10-12): 587-597. DOI: 10.1080/15384047.2021.1990631.

（下转 854 页）

中国知网　https://www.cnki.net

[14] 徐胜男,丛建超,吴涵宇,等.微小 RNA 在宫颈癌上皮—间充质转化调控中的作用及机制[J].中国性科学,2023,32(11):84-88. DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.11.021.

[15] Qu B, Sun L, Xiao P, et al. CircCDK17 promotes the proliferation and metastasis of ovarian cancer cells by sponging miR-22-3p to regulate CD147 expression[J]. Carcinogenesis, 2024, 45(1-2):83-94. DOI:10.1093/carcin/bgad079.

[16] Fan T, Wang CQ, Li XT, et al. MiR-22-3p suppresses cell migration and invasion by targeting PLAGL2 in breast cancer[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2021, 31(8):937-940. DOI:10.29271/jcpsp.2021.08.937.

[17] Wang X, Wang X, Jiang T, et al. MiR-22-3p suppresses NSCLC cell migration and EMT via targeting RAC1 expression[J]. Funct Integr Genomics, 2023, 23(3):281. DOI: 10.1007/s10142-023-01211-z.

[18] Nakamura M, Hayashi M, Konishi H, et al. MicroRNA-22 enhances radiosensitivity in cervical cancer cell lines via direct inhibition of c-Myc binding protein, and the subsequent reduction in hTERT expression[J]. Oncol Lett, 2020, 19(3):2213-2222. DOI:10.3892/ol.2020.11344.

[19] Kwon AY, Jeong JY, Park H, et al. miR-22-3p and miR-30e-5p are associated with prognosis in cervical squamous cell carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10):5623. DOI:10.3390/ijms23105623.

[20] Konishi H, Hayashi M, Taniguchi K, et al. The therapeutic potential of exosomal miR-22 for cervical cancer radiotherapy[J]. Cancer Biol Ther, 2020, 21(12): 1128-1135. DOI: 10.1080/15384047.2020.1838031.

[21] Stoup N, Liberelle M, Lebègue N, et al. Emerging paradigms and recent progress in targeting ErbB in cancers[J]. Trends Pharmacol Sci, 2024, 45(6):552-576. DOI:10.1016/j.tips.2024.04.009.

[22] Liu Y, Wang Y, Wang J, et al. NUF2 regulated the progression of hepatocellular carcinoma through modulating the PI3K/AKT pathway via stabilizing ERBB3[J]. Transl Oncol, 2024, 6(44): 101933. DOI:10.1016/j.tranon.2024.101933.

[23] Gao L, Yang T, Zhang S, et al. EHF enhances malignancy by modulating AKT and MAPK/ERK signaling in non small cell lung cancer cells[J]. Oncol Rep, 2021, 45(6):102. DOI:10.3892/or.2021.8053.

[24] Liu C, Zhang M, Yan X, et al. Single-cell dissection of cellular and molecular features underlying human cervical squamous cell carcinoma initiation and progression[J]. Sci Adv, 2023, 9(4): eadd8977. DOI:10.1126/sciadv.add8977.

[25] Yang X, Zhu W. ERBB3 mediates the PI3K/AKT/mTOR pathway to alter the epithelial mesenchymal transition in cervical cancer and predict immunity filtration outcome[J]. Exp Ther Med, 2023, 25(4):146. DOI:10.3892/etm.2023.11845.

[26] 胡晓菡,周强,孙武,等.PRMT5 和 CDKN2B 在宫颈癌组织的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志,2024,23(4):412-417.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.006.

[27] Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1):138. DOI:10.1186/s12943-023-01827-6.

[28] Martin-Vega A, Cobb MH. Navigating the ERK1/2 MAPK cascade[J]. Biomolecules, 2023, 13(10): 1555. DOI: 10.3390/biom13101555.

[29] 周丽,阎英,孟繁杰,等.调控自噬对放射诱导多倍体宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 中国临床实用医学,2023,14(1):5-11.DOI:10.3760/cma.j.cn115570-20221230-02585.

[30] 张蕴.MiR-22-3p 靶向调控 ERBB3 基因对宫颈癌细胞功能的影响研究[D].昆明:云南大学,2021.

(收稿日期:2024-12-31)

(上接 847 页)

[15] 孙泽恩,刘玉洁,欧阳倩颖,等. miR-199a-5p 和 miR-206 靶向调控 SULF1 并抑制卵巢上皮细胞对顺铂的敏感性[J]. 肿瘤药学,2022,12(4):472-480. DOI:10.3969/j.issn.2095-1264.2022.04.09.

[16] Li Y, Feng T, Wang Q, et al. High expression of SULF1 is associated with adverse prognosis in breast cancer brain metastasis[J]. Animal Model Exp Med, 2024, 8(3):12406-12417. DOI: 10.1002/ame2.12406.

[17] Chen LM, Niu YD, Xiao M, et al. LncRNA NEAT1 regulated cell proliferation, invasion, migration and apoptosis by targeting has-miR-376b-3p/SULF1 axis in non-small cell lung cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(9):4810-4821.DOI: 10.26355/eurrev_202005_21170.

[18] 陈菁,刘岩,姜文静,等.miR-143-5p 和 miR-335-5p 在宫颈癌组织中的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志,2024,23(6):675-680. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.007.

[19] 高跃丽,耿欣,张静亚,等.MRI 评估宫颈癌术前临床分期与病理诊断的一致性及预测预后的价值[J]. 临床误诊误治,2023,36(5):59-63.DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2023.05.013.

[20] Li J, Wang X, Li Z, et al. SULF1 activates the VEGFR2/PI3K/AKT pathway to promote the development of cervical cancer[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2024, 24(8): 820-834. DOI: 10.2174/1568009623666230804161607.

[21] 方娟,张远远,王燕,等.芝麻素通过 PI3K/AKT 途径对宫颈癌细胞增殖、凋亡和迁移的影响[J]. 河北医药,2023,45(1):26-29,34.DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2023.01.005.

[22] Wang H, Chen J, Chen X, et al. Cancer-associated fibroblasts expressing sulfatase 1 facilitate VEGFA-dependent microenvironmental remodeling to support colorectal cancer[J]. Cancer Res, 2024, 84(20):3371-3387.DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-3987.

[23] Zhu W, Wu C, Liu Z, et al. SULF1 regulates malignant progression of colorectal cancer by modulating ARSH via FAK/PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. Cancer Cell Int, 2024, 24(1):201-212.DOI: 10.1186/s12935-024-03383-5.

(收稿日期:2025-02-11)

中国知网　https://www.cnki.net