

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.013

论著·临床

宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 表达对肿瘤微环境及预后的影响

王慧明,潘谷英,广怡,杨娟,王军



基金项目: 湖北省卫生健康科研立项项目(WJ2021F086)

作者单位: 432100 湖北孝感,武汉科技大学附属孝感医院/孝感市中心医院妇科

通信作者: 潘谷英, E-mail: pz20030615@163.com

【摘要】 目的 研究宫颈癌组织中嗜乳脂蛋白亚家族 3 成员 A1 (BTN3A1)、嗜乳脂蛋白亚家族 2 成员 A1 (BTN2A1) 表达,分析两者对肿瘤微环境及临床预后的影响。方法 回顾性选取 2019 年 1 月—2020 年 1 月武汉科技大学附属孝感医院/孝感市中心医院妇科诊治的宫颈癌患者 98 例为研究对象。取患者宫颈癌组织和癌旁组织,采用 qPCR 和免疫组化检测组织中 BTN3A1、BTN2A1 mRNA 和蛋白表达;利用 TIMER3.0 数据库分析 BTN3A1、BTN2A1 表达与免疫细胞浸润的相关性;Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析宫颈癌患者预后的影响因素。结果 宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 mRNA 表达高于癌旁组织 ($t/P=48.958/<0.001$ 、 $53.936/<0.001$);宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 蛋白阳性率高于癌旁组织 ($\chi^2/P=125.661/<0.001$ 、 $139.700/<0.001$);BTN3A1 表达与 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、中性粒细胞、树突细胞浸润呈正相关 ($r/P=0.428/<0.001$ 、 $0.388/<0.001$ 、 $0.614/<0.001$ 、 $0.444/<0.001$),BTN2A1 表达与 CD4⁺T 细胞、中性粒细胞浸润呈正相关 ($r/P=0.260/<0.001$ 、 $0.255/<0.001$);FIGO 分期 I B2~II B 期、有淋巴结转移的宫颈癌患者癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 蛋白阳性率高于 FIGO 分期 I A~I B1 期、无淋巴结转移的患者 ($\chi^2/P=6.629/0.010$ 、 $5.893/0.015$ 、 $7.171/0.007$ 、 $4.708/0.030$);BTN3A1、BTN2A1 阳性组 5 年无进展生存率分别低于 BTN3A1、BTN2A1 阴性组 (Log-Rank $\chi^2/P=5.152/0.013$ 、 $5.081/0.007$);FIGO 分期 I B2~II B 期、淋巴结转移、BTN3A1 阳性、BTN2A1 阳性是宫颈癌患者预后不良的危险因素 [HR(95%CI)=1.713(1.187~2.471)、1.408(1.087~1.823)、1.679(1.301~2.166)、1.426(1.159~1.756)]。结论 宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 表达升高,二者与免疫细胞浸润密切相关,是新的评估宫颈癌预后的标志物。

【关键词】 宫颈癌;嗜乳脂蛋白亚家族 3 成员 A1;嗜乳脂蛋白亚家族 2 成员 A1;免疫浸润;预后**【中图分类号】** R737.33**【文献标识码】** A**Expression of BTN3A1 and BTN2A1 in cervical cancer tissue and their impact on tumor microenvironment and prognosis**

Wang Huiming, Pan Guying, Guang Yi, Yang Juan, Wang Jun. Department of Gynecology, Wuhan University of Science and Technology Affiliated Xiaogan Hospital/Xiaogan Central Hospital, Hubei, Xiaogan 432100, China

Funding program: Health Research Project of Hubei Province (WJ2021F086)

Corresponding author: Pan Guying, E-mail: pz20030615@163.com

【Abstract】 Objective To study the expression of butyrophilin subfamily 3 member A1 (BTN3A1) and butyrophilin subfamily 2 member A1 (BTN2A1) in cervical cancer tissues, and to analyze their effects on tumor microenvironment and clinical prognosis. **Method** From January 2019 to January 2020, 98 patients with cervical cancer were diagnosed and treated in the Department of Gynecology of Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology (Xiaogan Central Hospital). The mRNA and protein expressions of BTN3A1 and BTN2A1 in tissues were detected by qPCR and immunohistochemistry. The relationship between BTN3A1, BTN2A1 expression and immune cell infiltration was analyzed by Timer 3.0 database. Kaplan-Meier curve and Cox regression analysis were used to analyze the factors affecting the prognosis of cervical cancer. **Results** BTN3A1 mRNA in cervical cancer tissues and adjacent tissues were (3.03 ± 0.32 vs. 1.08 ± 0.23), BTN2A1 mRNA were (2.88 ± 0.31 vs. 0.87 ± 0.20), the difference was statistically significant ($t/P=48.958/<0.001$, $53.936/<0.001$). The positive rate of BTN3A1 [63.27% (62/98) vs. 6.12% (6/98)] and BTN2A1 [53.31% (64/98) vs. 5.10% (5/98)] in cervical cancer tissues was higher than that in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($\chi^2/P=125.661/<0.001$, $139.700/<0.001$). TIMER3.0 results: BTN3A1 expression was positively correlated with CD4⁺T cells, CD8⁺T cells,

neutrophils and dendritic cells ($t/P=0.428/<0.001, 0.388/<0.001, 0.614/<0.001, 0.444/<0.001$), BTN2A1 expression was positively correlated with CD4⁺ T cells and neutrophils ($t/P=0.260/<0.001, 0.255/<0.001$). The positive rates of BTN3A1 and BTN2A1 in cervical cancer with FIGO stage IB2 ~ IIB and lymph node metastasis were increased ($\chi^2/P=6.629/0.010, 5.893/<0.015, 7.171/0.007, 4.708/0.030$). The 5-year progression-free survival rate of BTN3A1 and BTN2A1 positive group was 69.35% (43/62), 70.31% (45/64), which was lower than that of BTN3A1 and BTN2A1 negative group 86.11% (31/36), 85.29% (29/34), tissues the difference was statistically significant (Log-Rank $P=5.152/0.013, 5.081/0.007$); FIGO stage IB2~IIB, lymph node metastasis, BTN3A1 positive and BTN2A1 positive were risk factors for poor prognosis in patients with cervical cancer [HR (95%CI)=1.713(1.187~2.471), 1.408(1.087~1.823), 1.679(1.301~2.166), 1.426(1.159~1.756)].

Conclusion The elevated expression of BTN3A1 and BTN2A1 in cervical cancer are associated with immune cell infiltration and are new biomarkers for evaluating the prognosis of cervical cancer.

【Key words】 Cervical cancer; Butyrophilin subfamily 3 member A1; Butyrophilin subfamily 2 member A1; Immune infiltration; Prognosis

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤,全球每年新发 60 万例,死亡 34 万例^[1]。目前局部晚期、复发或转移性宫颈癌的治疗仍以手术、放疗和化疗为主^[2]。近年来,免疫治疗在实体瘤中取得较大进展,但在宫颈癌中的总体应答率有限^[3]。嗜乳脂蛋白亚家族 3 成员 A1 (butyrophilin subfamily 3 member A1, BTN3A1) 及嗜乳脂蛋白亚家族 2 成员 A1 (butyrophilin subfamily 2 member A1, BTN2A1) 在 $\gamma\delta$ T 细胞识别磷酸抗原并介导肿瘤免疫应答中发挥关键作用^[4-5]。研究表明,BTN3A1 可通过与其他免疫抑制分子相互作用或诱导 T 细胞耗竭,促进免疫逃逸^[6]。BTN2A1 能够直接结合 T 细胞受体,并与胞内磷酸抗原感知蛋白 BTN3A1 的胞内结构域相互作用,从而激活 $\gamma\delta$ T 细胞的细胞毒性功能,促进细胞因子分泌^[7]。目前,BTN3A1、BTN2A1 在宫颈癌组织中的表达及其对肿瘤微环境的具体影响尚不明确。本研究通过检测宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 的表达,分析两者与免疫细胞浸润的相关性及其预后价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2019 年 1 月—2020 年 1 月武汉科技大学附属孝感医院/孝感市中心医院妇科诊治的宫颈癌患者 98 例为研究对象,年龄 33~79 (61.38 $\pm$ 8.10) 岁;病程 3~58 (15.23 $\pm$ 5.12) d;无明显诱因;高血压史 22 例,糖尿病史 8 例;均无明显家族遗传史;鳞癌 60 例,腺癌 38 例;肿瘤直径: <4 cm 56 例, ≥ 4 cm 42 例;浸润深度: $<1/2$ 全层 58 例, $\geq 1/2$ 全层 40 例;高中分化程度 57 例,低分化程度 41 例;FIGO 分期:IA~IB1 期 57 例,IB2~IIB 期 41 例;淋巴结转移 31 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (2025-010-02),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具有明确的病

理学诊断;②初治患者;③具备完整且可获取的临床病理资料;④组织标本可用,且随访数据完整。(2) 排除标准:①宫颈神经内分泌癌、肉瘤、恶性黑色素瘤等罕见病理类型;②合并严重全身性疾病;③妊娠或哺乳期妇女。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 qPCR 检测 BTN3A1、BTN2A1 mRNA 表达: 所有患者均行全子宫切除+盆腔淋巴结清扫术,留取患者术中宫颈癌组织和癌旁组织(距肿瘤边缘 ≥ 2 cm),液氮冻存,采用 Trizol 法提取组织 RNA,使用微量分光光度计 (NanoDrop1000,美国赛默飞公司) 检测 RNA 的浓度和纯度。应用逆转录试剂盒(日本 Takara Prime-ScriptTM RT Master Mix,货号 RR036A),使用总 RNA 500 ng 作为模板,按照说明书流程进行逆转录反应。反应条件:37 $^{\circ}$ C 15 min、85 $^{\circ}$ C 5 s。cDNA 产物于-80 $^{\circ}$ C 保存备用。引物由上海华大公司设计合成。BTN3A1:上游引物 5'-CAGTCCCCCAAGGACTTCCT-3',下游引物 5'-GGTGATGCTGAAGGCTGAGT-3';BTN2A1:上游引物 5'-TGCTGCTCTTCCTCACCTTC-3',下游引物 5'-AG-GAGCAGGTGACAAGGA AG-3'; β -actin:上游引物 5'-CCAACCGCGAGAAGATGA-3',下游引物 5'-CCAGAG-GCGTACAGGGATAG-3'。qPCR 反应体系(10 μ l):2 $\times$ SYBR Green PCR Master Mix 5 μ l,上游和下游引物 (10 μ mol/L) 各 0.2 μ l,cDNA 模板 1 μ l,无核酸酶水补足至 10 μ l。反应程序:预变性 95 $^{\circ}$ C 30 s;95 $^{\circ}$ C 30 s、60 $^{\circ}$ C 30 s、72 $^{\circ}$ C 34 s,共计 40 个循环。每个样本重复 3 次,结果取平均值,以确保结果的精确度。以 β -actin 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算基因的相对表达量。

1.3.2 免疫组化检测 BTN3A1、BTN2A1 蛋白水平: 取上述宫颈癌组织和癌旁组织,甲醛溶液固定、石蜡包埋组织块。连续切片,厚度为 4 μ m。依次经裱片、烤片后进行免疫组织化学染色。结果判读标准参考半定量

积分法。染色强度评分: 无着色为 0 分、淡黄色为 1 分、棕黄色为 2 分、深棕色为 3 分。阳性细胞百分比评分: < 5% 为 0 分、5%~25% 为 1 分、26%~50% 为 2 分、51%~75% 为 3 分、>75% 为 4 分。两项相乘的最终分数 ≤ 2 分为阴性, >2 分为阳性。

1.3.3 肿瘤微环境检测: 是由肿瘤细胞生存、增殖、侵袭的局部内环境, 由肿瘤细胞、浸润免疫细胞、肿瘤相关成纤维细胞、炎性细胞、胶质细胞、脂肪细胞、平滑肌细胞等多种细胞成分, 以及细胞外基质、细胞因子、趋化因子、生长因子、代谢产物等非细胞成分共同构成。采用 TIMER3.0 数据库 (<http://timer.comp-genomics.org/>) 分析宫颈癌组织中 $CD4^+$ T 细胞、 $CD8^+$ T 细胞、中性粒细胞、树突状细胞、巨噬细胞的浸润水平, 计算 BTN3A1、BTN2A1 表达与上述免疫细胞浸润丰度的 r 值及 P 值, 明确两者相关性。

1.3.4 随访情况: 对所有患者采取定期电话或门诊复查随访, 每 3~6 个月进行 1 次随访, 随访 5 年, 随访截止日期为 2025 年 2 月。随访内容包括患者生存状态、肿瘤复发、转移情况, 并记录肿瘤进展发生的时间及无进展生存时间。随访终点为疾病进展或随访结束。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件分析统计数据。计数资料以频数或构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 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; 利用 TIMER3.0 数据库分析 BTN3A1、BTN2A1 表达与免疫细胞浸润的相关性; Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析宫颈癌患者预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈癌患者癌组织和癌旁组织中 BTN3A1、BTN2A1 mRNA 和蛋白表达比较 宫颈癌组织中 BTN3A1 mRNA (3.03 ± 0.32)、BTN2A1 mRNA (2.88 ± 0.31) 表达高于癌旁组织中的 (1.08 ± 0.23)、($0.87 \pm$

0.20) ($t/P = 48.958 / < 0.001$ 、 $53.936 / < 0.001$); BTN3A1、BTN2A1 蛋白阳性染色位于癌组织的细胞质和细胞膜, 宫颈癌组织中 BTN3A1 阳性率 63.27% (62/98)、BTN2A1 阳性率 65.31% (64/98) 高于癌旁组织中的 6.12% (6/98)、5.10% (5/98), 差异有统计学意义 ($\chi^2/P = 125.661 / < 0.001$ 、 $139.700 / < 0.001$), 见图 1。

2.2 宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 mRNA 表达与免疫细胞浸润的相关性分析 通过 TIMER3.0 数据库分析发现, BTN3A1 表达与 $CD4^+$ T 细胞、 $CD8^+$ T 细胞、中性粒细胞、树突细胞浸润呈正相关 ($r/P = 0.428 / < 0.001$ 、 $0.388 / < 0.001$ 、 $0.614 / < 0.001$ 、 $0.444 / < 0.001$), BTN2A1 表达与 $CD4^+$ T 细胞、中性粒细胞浸润呈正相关 ($r/P = 0.260 / < 0.001$ 、 $0.255 / < 0.001$)。

2.3 宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 蛋白表达在不同临床/病理参数中的差异比较 FIGO 分期 I B2~II B 期、有淋巴结转移的宫颈癌患者癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 蛋白阳性率高于 FIGO 分期 I A~I B1 期、无淋巴结转移的患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.4 癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 蛋白表达对宫颈癌患者预后的影响 截止至随访结束, 出现肿瘤进展患者共 24 例, 5 年无进展生存率为 75.51% (74/98)。BTN3A1、BTN2A1 阳性组 5 年无进展生存率分别为 69.35% (43/62)、70.31% (45/64), 低于 BTN3A1、BTN2A1 阴性组的 86.11% (31/36)、85.29% (29/34), 差异具有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2 = 5.152$ 、 5.081 , $P = 0.013$ 、 0.007)。BTN3A1、BTN2A1 阳性组 5 年无进展生存时间分别为 (51.48 ± 2.83) 个月、(52.36 ± 2.73) 个月, 低于 BTN3A1、BTN2A1 阴性组的 (57.15 ± 1.89) 个月、(57.78 ± 1.66) 个月, 差异具有统计学意义 ($t/P = 10.703 / < 0.001$ 、 $10.570 / < 0.001$), 见图 2。

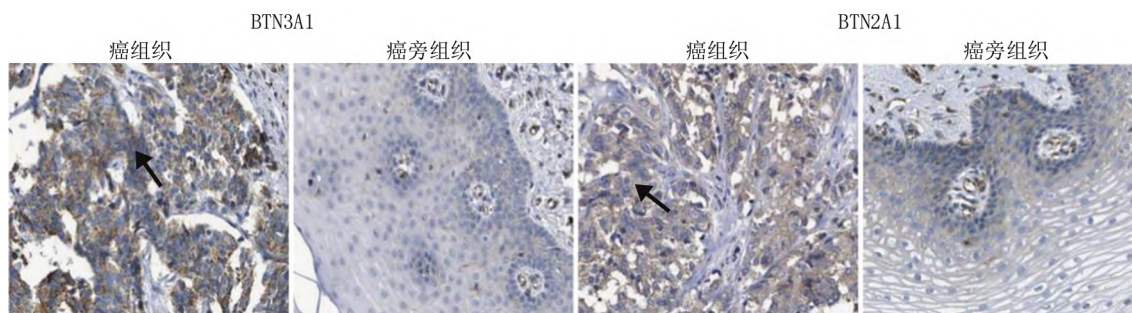


图 1 宫颈癌患者癌组织和癌旁组织中 BTN3A1、BTN2A1 蛋白表达(免疫组化, $\times 200$)

Fig.1 Expression of BTN3A1 and BTN2A1 proteins in cancer tissues and adjacent tissues of cervical cancer patients

表 1 宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 蛋白表达在不同临床/病理参数中的差异比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of differences in the expression of BTN3A1 and BTN2A1 proteins in cervical cancer tissues under different clinical/pathological parameters

项 目	例数	BTN3A1 阳性 (n = 62)	χ^2 值	P 值	BTN2A1 阳性 (n = 64)	χ^2 值	P 值
年龄							
<60 岁	48	30(62.50)	0.032	0.857	30(62.50)	0.448	0.503
≥60 岁	50	32(64.00)			34(68.00)		
病理类型							
鳞癌	60	36(60.00)	0.971	0.325	41(68.33)	0.857	0.355
腺癌	38	26(68.42)			23(60.53)		
肿瘤最大径							
<4 cm	56	33(58.93)	1.446	0.229	35(62.50)	0.622	0.430
≥4 cm	42	29(69.05)			29(69.05)		
肌层浸润深度							
<1/2 全层	58	34(58.62)	1.804	0.179	36(62.07)	0.900	0.343
≥1/2 全层	40	28(70.00)			28(70.00)		
分化程度							
高中分化	57	33(57.90)	2.312	0.128	35(61.40)	1.254	0.263
低分化	41	29(70.73)			29(70.73)		
FIGO 分期							
I A ~ I B1 期	57	30(52.63)	6.629	0.010	31(54.39)	7.171	0.007
I B2 ~ II B 期	41	32(78.05)			33(80.49)		
淋巴结转移							
有	31	25(80.65)	5.893	0.015	25(80.65)	4.708	0.030
无	67	37(55.22)			39(58.21)		

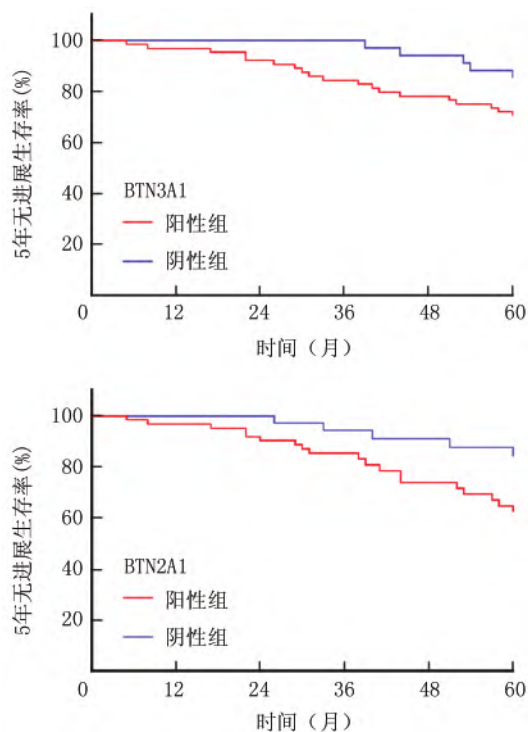


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 BTN3A1、BTN2A1 蛋白表达对宫颈癌患者预后的影响

Fig.2 Kaplan-Meier curve analysis of the impact of BTN3A1 and BTN2A1 protein expression on the prognosis of cervical cancer patients

2.5 多因素 Cox 回归分析宫颈癌患者预后的影响因素 以宫颈癌患者预后为因变量(赋值:进展为“1”;无进展为“0”),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目 [FIGO 分

期(赋值:1 = I B2 ~ II B 期,0 = I A ~ I B1 期)、淋巴结转移(赋值:1 = 有,0 = 无)、BTN3A1(赋值:1 = 阳性,0 = 阴性)、BTN2A1(赋值:1 = 阳性,0 = 阴性)] 为自变量,进行多因素 Cox 回归分析,结果显示: FIGO 分期 I B2 ~ II B 期、淋巴结转移、BTN3A1 阳性、BTN2A1 阳性是宫颈癌患者预后不良的危险因素($P < 0.01$),见表 2。

表 2 多因素 Cox 回归分析宫颈癌患者预后的影响因素

Tab.2 Multivariate Cox regression analysis of the influencing factors for the prognosis of cervical cancer patients

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
FIGO I B2 ~ II B 期	0.538	0.187	8.277	<0.001	1.713	1.187 ~ 2.471
淋巴结转移	0.342	0.132	6.713	<0.001	1.408	1.087 ~ 1.823
BTN3A1 阳性	0.518	0.130	15.877	<0.001	1.679	1.301 ~ 2.166
BTN2A1 阳性	0.355	0.106	11.216	<0.001	1.426	1.159 ~ 1.756

3 讨 论

目前临床上宫颈癌的预后评估主要依赖于 FIGO 分期、组织学类型、淋巴结转移状态等传统临床病理学因素,但同一分期的患者其治疗反应和生存结局可能存在显著差异^[8]。免疫治疗是近年来新的治疗方案,但部分患者仍存在治疗不敏感或治疗抵抗的现象^[9]。因此,寻找能够更精准反映肿瘤生物学行为及免疫微环境状态的新型分子标志物,已成为改善宫颈癌个体化预后评估和管理的重要方向。

BTN3A1 是 B7 免疫调节蛋白超家族的成员,属于 I 型跨膜蛋白,其胞外区包含 2 个免疫球蛋白样结构域(IgV 和 IgC),作为磷酸化抗原传感器和呈递分子,

参与免疫信号传导过程^[11]。研究表明,BTN3A1 在卵巢癌、乳腺癌等多种实体瘤中高表达,其能够通过影响 $\gamma\delta$ T 细胞的活化,抑制机体的抗肿瘤免疫能力,与患者不良预后关系密切^[11]。本研究中,宫颈癌组织中 BTN3A1 表达显著上调,这与既往学者在宫颈癌细胞中的报道一致^[13]。宫颈癌中 BTN3A1 的表达受长链非编码 RNA 的调控。研究表明,宫颈癌细胞中长链非编码 RNA HOXA-AS2 表达水平升高,其通过与微小 RNA-509-3p 相互作用,上调 BTN3A1 的表达,促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[13]。本研究中,BTN3A1 表达与 FIGO 分期有关。分析其原因,在宫颈癌的慢性炎症反应和抗原刺激背景下,持续活化的 BTN3A1 信号可导致浸润的 $\gamma\delta$ T 细胞、 $\alpha\beta$ T 细胞功能耗竭或失能,诱导抑制性受体如 PD-1、Tim-3 的表达上调,诱导免疫抑制性微环境的形成,导致肿瘤进展^[14]。本研究通过相关性分析发现,宫颈癌肿瘤微环境中 BTN3A1 表达与 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、中性粒细胞、树突细胞浸润呈显著正相关,这与 Wu 等^[14]在泛癌分析中的结论相似,但本研究在宫颈癌中发现其与免疫浸润的定量关联,弥补了既往基础实验中临床预后分析的不足。笔者分析,BTN3A1 的表达上调能够促进肿瘤微环境中肿瘤相关中性粒细胞或树突状细胞等免疫抑制细胞的浸润,上调程序性死亡因子配体 1 的表达,抑制 CD8⁺T 淋巴细胞的免疫杀伤效应,发挥较强的免疫抑制效应^[14]。此外,BTN3A1 高表达还能通过稳定磷酸化抗原复合物,诱导 $\gamma\delta$ T 细胞耗竭等途径,使浸润淋巴细胞转为耗竭表型,形成免疫抑制微环境,促进肿瘤进展^[11]。本研究中,BTN3A1 阳性的宫颈癌患者预后不佳。有学者发现,通过体外激活自体 V γ 9V δ 2 T 细胞,其可通过与 BTN3A1 竞争性结合来促进 $\alpha\beta$ T 细胞活化,活化的 $\alpha\beta$ T 淋巴细胞产生 IFN- γ ,不仅能直接杀死肿瘤细胞,还能通过抗原呈递促进 $\alpha\beta$ T 细胞的活化,增强免疫治疗及化疗的疗效^[15]。

BTN2A1 是一种 I 型跨膜蛋白,与 BTN3A1 共同构成一个功能单元,结构上包含胞外区免疫球蛋白 V 样结构域和胞内 SPRY 结构域,能够作为细胞内磷酸化抗原直接感受器和结合位点,启动 $\gamma\delta$ T 细胞识别和激活级联反应。研究表明,卵巢癌、黑色素瘤等恶性肿瘤中 BTN2A1 表达上调,其能增强肿瘤细胞代谢重编程,促进肿瘤免疫抑制微环境形成^[16]。本研究中,宫颈癌组织中 BTN2A1 表达上调,与既往学者报道的结果相似^[17]。宫颈癌中 BTN2A1 表达上调受转录调控激活。研究表明,EB 病毒 BRRF1 能够直接结合促进 NPC43 癌细胞的 BTN2A1 启动子,上调 BTN2A1 的表

达,继而激活 Jaccus 激酶 3-信号转导和转录激活因子 3 通路,促进癌细胞的恶性增殖^[18]。本研究中,BTN2A1 表达与 FIGO 分期相关。癌细胞中 BTN2A1 的高表达具有 $\gamma\delta$ T 细胞的细胞毒性,能诱导 $\gamma\delta$ T 细胞的衰竭及效应功能丧失,上调抑制性受体如 PD-1、LAG-3 的表达,促进肿瘤免疫逃逸,抑制机体的抗肿瘤免疫^[19]。本研究中,宫颈癌组织中 BTN2A1 表达与 CD4⁺ T 细胞、中性粒细胞浸润呈显著正相关,这与 Kerneur 等^[20]在细胞模型中提出的 BTN2A1 直接结合 $\gamma\delta$ TCR 并抑制免疫细胞毒性的结果相似,本研究提示在宫颈癌微环境中,BTN2A1 更偏向调控间质炎症性浸润与 M2 型巨噬细胞重编程,激活免疫细胞的肿瘤杀伤能力。此外,肿瘤微环境中 BTN2A1 的表达上调能与 BTN3A1 相互作用,导致 SYK 和细胞外信号调节激酶的磷酸化,促进 M2 型巨噬细胞的重编程,抑制 CD8⁺T 淋巴细胞的免疫杀伤能力,促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展^[21]。本研究提示,BTN2A1 阳性表达的宫颈癌患者预后较差,这与一些关于肿瘤中 BTN2A1 表达与不良预后的研究结论相符^[21]。其原因可能是 BTN2A1 的表达上调促进免疫抑制微环境的形成,增加肿瘤复发转移的风险。研究表明,应用单克隆 BTN2A1 激动剂抗体 107G3B5 激活的 $\gamma\delta$ T 细胞,可诱导肿瘤细胞中半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3/7 的激活,通过诱导焦亡引发肿瘤细胞死亡,基于 BTN2A1 的疗法在刺激机体免疫系统发挥抗肿瘤效应具有巨大潜力^[22]。与现有宫颈癌预后模型及 PD-L1 等标志物相比,检测宫颈癌中 BTN3A1/BTN2A1 表达的优势在于直接反映免疫微环境与 $\gamma\delta$ T 细胞轴的功能状态,间接反映免疫治疗的疗效,对免疫治疗优势人群的筛选可能更全面。

4 结 论

综上所述,BTN3A1、BTN2A1 在宫颈癌组织中 mRNA 与蛋白水平均显著高表达,且与 FIGO 分期、淋巴结转移密切相关,两者表达可反映宫颈癌恶性进展程度。BTN3A1、BTN2A1 阳性是宫颈癌预后不良的独立危险因素,是新的评估宫颈癌预后的标志物。BTN3A1 与 CD4⁺、CD8⁺T 细胞、中性粒细胞及树突细胞浸润呈正相关,BTN2A1 与 CD4⁺T 细胞、中性粒细胞浸润呈正相关,二者均参与调控宫颈癌肿瘤免疫微环境。二者可能通过调控宫颈癌免疫细胞浸润、诱导 T 细胞耗竭构建免疫抑制微环境,促进肿瘤进展。本研究的局限性是样本量有限,未来需进行多中心、大样本前瞻性研究验证。未来需要通过功能实验验证 BTN3A1、BTN2A1 缺失是否阻断 $\gamma\delta$ T 细胞的活化,深化对机制的理解。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突**作者贡献声明**

王慧明: 设计研究方案, 实施研究过程, 进行统计学分析, 论文撰写; 潘谷英: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核; 广怡: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 杨娟: 实施研究过程, 资料搜集整理; 王军: 分析试验数据

参考文献

- [1] Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, et al. Cervical cancer screening: A review [J]. JAMA, 2023, 330(6): 547-558. DOI: 10.1001/jama.2023.13174.
- [2] 丁与, 彭嘉琪, 陈锦辉, 等. 铜死亡相关基因甲基化对宫颈癌预后的影响 [J]. 中华检验医学杂志, 2024, 47(4): 407-412. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20231114-00278.
- [3] 张诺, 张光谋. 宫颈癌免疫治疗研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2025, 42(4): 338-344. DOI: 10.7683/xyxyxb.2025.04.014.
- [4] 魏炳琦, 孙佳慧, 陈柳, 等. BTN3A2 是膝关节炎新型药物研发或防治的关键靶点: 药靶随机化分析 [J]. 中国组织工程研究, 2026, 30(16): 4021-4029. DOI: 10.12307/2026.703.
- [5] 蒋君霞, 唐澍, 喻珣. MAGI2-AS3 通过负向调控 miR-934 促进 BTN3A3 表达而抑制神经内分泌肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭并促进凋亡 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2024, 33(6): 515-523, 539. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2024.06.001.
- [6] Zhu Y, Gao W, Zheng J, et al. Phosphoantigen-induced inside-out stabilization of butyrophilin receptor complexes drives dimerization-dependent gammadelta TCR activation [J]. Immunity, 2025, 58(7): 1646-1659. DOI: 10.1016/j.immuni.2025.04.012.
- [7] Nguyen K, Jin Y, Howell M, et al. Mutations to the BTN2A1 linker region impact its homodimerization and its cytoplasmic interaction with phospho-antigen-bound BTN3A1 [J]. J Immunol, 2023, 211(1): 23-33. DOI: 10.4049/jimmunol.2200949.
- [8] 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.
- [9] 努尔比亚·依比布拉, 路鹏霏, 张华. 子宫颈癌免疫治疗现状及展望 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2025, 26(1): 82-84. DOI: 10.13390/j.issn.1672-4861.2025.01.028.
- [10] Burke KP, Chaudhri A, Freeman GJ, et al. The B7: CD28 family and friends: Unraveling coinhibitory interactions [J]. Immunity, 2024, 57(2): 223-244. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.01.013.
- [11] Liang F, Zhang C, Guo H, et al. Comprehensive analysis of BTN3A1 in cancers: Mining of omics data and validation in patient samples and cellular models [J]. FEBS Open Bio, 2021, 11(9): 2586-2599. DOI: 10.1002/2211-5463.13256.
- [12] Liu J, Wu M, Yang Y, et al. BTN3A1 expressed in cervical cancer cells promotes Vgamma9Vdelta2 T cells exhaustion through upregulating transcription factors NR4A2/3 downstream of TCR signaling [J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 459-468. DOI: 10.1186/s12964-024-01834-0.
- [13] Chen R, He P. Long noncoding RNA HOXA-AS2 accelerates cervical cancer by the miR-509-3p/BTN3A1 axis [J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73(10): 1387-1396. DOI: 10.1093/jpp/rgab090.
- [14] Wu M, Liu J, Liu L, et al. Autologous peripheral Vgamma9Vdelta2 T cell synergizes with alpha beta T cell through antigen presentation and BTN3A1 blockade in immunotherapy of cervical cancer [J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(18): 2401-2413. DOI: 10.1002/advs.202401230.
- [15] Dong J, Holthaus D, Peters C, et al. Gammadelta T cell-mediated cytotoxicity against patient-derived healthy and cancer cervical organoids [J]. Front Immunol, 2023, 14(8): 1281-1296. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1281646.
- [16] Fanale D, Corsini LR, Brando C, et al. Can circulating PD-1, PD-L1, BTN3A1, pan-BTN3As, BTN2A1 and BTLA levels enhance prognostic power of CA125 in patients with advanced high-grade serous ovarian cancer [J]. Front Oncol, 2022, 12(6): 9463-9479. DOI: 10.3389/fonc.2022.946319.
- [17] Patra S, Ghosal S, Shand H, et al. Function of gamma delta (gamma delta) T cell in cancer with special emphasis on cervical cancer [J]. Hum Immunol, 2023, 84(12): 1107-1124. DOI: 10.1016/j.humimm.2023.110724.
- [18] Liu Y, Lui KS, Ye Z, et al. Epstein-Barr virus BRRF1 induces butyrophilin 2A1 in nasopharyngeal carcinoma NPC43 cells via the IL-22/JAK3-STAT3 pathway [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(24): 13452-13466. DOI: 10.3390/ijms252413452.
- [19] Cano CE, Pasero C, De Gassart A, et al. BTN2A1, an immune checkpoint targeting Vgamma9Vdelta2 T cell cytotoxicity against malignant cells [J]. Cell Rep, 2021, 36(2): 1093-1109. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109359.
- [20] Kerneur C, Foucher E, Guillen CJ, et al. BTN2A1 targeting reprograms M2-like macrophages and TAMs via SYK and MAPK signaling [J]. Cell Rep, 2024, 43(10): 1147-1153. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114773.
- [21] Billon E, Chanez B, Rochigneux P, et al. Soluble BTN2A1 is a potential prognosis biomarker in pre-treated advanced renal cell carcinoma [J]. Front Immunol, 2021, 12(7): 6708-6727. DOI: 10.3389/fimmu.2021.670827.
- [22] Le Floch AC, Imbert C, Boucherit N, et al. Targeting BTN2A1 enhances Vgamma9Vdelta2 T-cell effector functions and triggers tumor cell pyroptosis [J]. Cancer Immunol Res, 2024, 12(12): 1677-1690. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-23-0868.

(收稿日期: 2026-03-17)