

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.12.016

论著 · 临床

# 宫颈癌组织中 ATAD3A、OTUD1 表达及对临床预后的意义

李中亿, 陆晓媛, 孙洁芸, 经莉, 杨国臣

基金项目: 江苏省卫生健康委医学科研项目 (S2020082)

作者单位: 221004 江苏徐州, 徐州医科大学研究生院 (李中亿); 221006 徐州医科大学附属医院妇产科 (李中亿、陆晓媛、孙洁芸、经莉、杨国臣)

通信作者: 陆晓媛, E-mail: 18052268119@189.cn



【摘要】目的 分析宫颈癌中三磷酸腺苷酶家族蛋白 3A (ATAD3A)、卵巢癌结构域蛋白酶 1 (OTUD1) 表达及其对临床预后的意义。方法 选取 2020 年 4 月—2021 年 4 月徐州医科大学附属医院妇产科收治的宫颈癌患者 162 例的临床资料。采用实时荧光定量 PCR 检测癌旁组织与癌组织中 ATAD3A、OTUD1 mRNA 表达, 免疫组织化学检测 ATAD3A、OTUD1 蛋白表达; 应用癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库分析宫颈癌癌组织和癌旁组织中 ATAD3A、OTUD1 mRNA 表达; Kaplan-Meier 曲线分析 ATAD3A、OTUD1 蛋白表达对宫颈癌患者生存预后的影响; Cox 回归分析宫颈癌患者预后的影响因素。结果 TCGA 数据库分析结果显示, 宫颈癌癌组织中 ATAD3A、OTUD1 mRNA 表达高于癌旁组织 ( $t/P=27.762/<0.001$ ,  $20.511/<0.001$ ); 宫颈癌癌组织中 ATAD3A、OTUD1 mRNA 和蛋白表达均高于癌旁组织 (mRNA:  $t/P=32.325/<0.001$ ,  $152.254/<0.001$ ; 蛋白:  $\chi^2/P=24.739/<0.001$ ,  $157.774/<0.001$ ); FIGO 分期 I B2~II B 期、有淋巴结转移的宫颈癌患者癌组织中 ATAD3A、OTUD1 蛋白表达高于 FIGO 分期 I A~I B1 期、无淋巴结转移者 (ATAD3A:  $\chi^2/P=6.359/0.012$ ,  $4.695/0.030$ ; OTUD1:  $\chi^2/P=4.000/0.045$ ,  $5.290/0.021$ ); ATAD3A、OTUD1 阳性组患者 3 年无进展生存率低于阴性组患者 (Log-Rank  $\chi^2=4.432$ ,  $4.608$ ,  $P=0.035$ ,  $0.027$ ); FIGO 分期 I B2~II B 期、淋巴结转移、ATAD3A 阳性、OTUD1 阳性是影响宫颈癌患者预后不良的危险因素 [ $HR(95\%CI)=1.550(1.213\sim1.980)$ ,  $1.415(1.168\sim1.714)$ ,  $1.374(1.108\sim1.705)$ ,  $1.279(1.046\sim1.560)$ ]。结论 宫颈癌中 ATAD3A、OTUD1 表达升高, 与肿瘤进展有关, 是影响宫颈癌预后的危险因素。

【关键词】 宫颈癌; 三磷酸腺苷酶家族蛋白 3A; 卵巢癌结构域蛋白酶 1; 危险因素; 预后

【中图分类号】 R737.33

【文献标识码】 A

**Expression of ATAD3A and OTUD1 in cervical cancer and their clinical prognostic significance** Li Zhongyi\*, Lu Xiaoyuan, Sun Jieyun, Jing Li, Yang Guochen. \* Graduate School of Xuzhou Medical University, Jiangsu, Xuzhou 221004, China

Funding program: Medical Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (S2020082)

Corresponding author: Lu Xiaoyuan, E-mail: 18052268119@189.cn

【Abstract】 Objective To analyze the expression of ATPase family AAA domain containing 3A (ATAD3A) and OTU deubiquitinase 1 (OTUD1) in cervical cancer tissues and their clinical prognostic value. Methods A total of 162 patients with cervical cancer admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from April 2020 to April 2021 were selected. The expression levels of ATAD3A mRNA and OTUD1 mRNA in cervical cancer tissues and adjacent normal tissues were analyzed using the TCGA database. ATAD3A and OTUD1 expression were detected by qPCR and immunohistochemistry. The chi-square test was used to compare the protein expression of ATAD3A and OTUD1 in cervical cancer patients with different clinical parameters. Kaplan-Meier curve and Cox regression analysis were used to analyze the prognosis of cervical cancer. Results Analysis of the TCGA database showed that the expression levels of ATAD3A mRNA ( $5.44\pm0.76$  vs  $4.16\pm0.27$ ) and OTUD1 mRNA ( $5.81\pm0.57$  vs  $4.61\pm0.85$ ) in cancer tissues were significantly higher than in normal tissues ( $t=27.762$ ,  $20.511$ , all  $P<0.001$ ). The mRNA and protein expression levels of both ATAD3A and OTUD1 were significantly elevated in cervical cancer tissues ( $t\chi^2=24.739$ ,  $152.254$ , all  $P<0.001$ ). The positive rates of ATAD3A and OTUD1 were higher in cervical cancer tissues with FIGO stage I B2 - II B and lymph node metastasis ( $\chi^2=4.000$ ,  $6.359$ , all  $P<0.05$ ). The

3-year progression-free survival rates in the ATAD3A-positive and OTUD1-positive groups were 67.39% (99/120) and 70.19% (105/126), respectively, which were significantly lower than the 89.29% (39/42) and 88.64% (33/36) in the negative groups (Log-rank  $\chi^2=4.432, 4.608, P=0.035, 0.027$ ). FIGO stage, lymph node metastasis, ATAD3A, and OTUD1 were identified as independent prognostic factors for cervical cancer [ $HR(95\% CI)=1.550 (1.213-1.980), 1.415 (1.168-1.714), 1.374 (1.108-1.705), 1.279 (1.046-1.560)$ ]. **Conclusion** The expressions of ATAD3A and OTUD1 are increased in cervical cancer, which are associated with tumor progression and serve as prognostic factors for cervical cancer.

**【Key words】** Cervical cancer; ATPase family AAA domain containing 3A; OTU deubiquitinase 1; Risk factor; Prognosis

宫颈癌是严重影响女性健康的恶性肿瘤,2023 年全世界每年新发 57 万例,死亡 31 万例<sup>[1]</sup>。手术治疗是早期宫颈癌的主要治疗手段,中晚期则以同步放化疗为主<sup>[2]</sup>。宫颈癌存在肿瘤异质性,不同患者的预后存在较大差异<sup>[3]</sup>。三磷酸腺苷酶家族蛋白 3A (ATPase family AAA domain containing 3A, ATAD3A) 是 ATPase 家族成员,表达于线粒体膜蛋白,参与线粒体动力学、蛋白质翻译、细胞生长和胆固醇代谢等生物学过程<sup>[4]</sup>。研究表明,结直肠癌中 ATAD3A 表达上调,其能与葡萄糖调节蛋白 78 相互作用,协助蛋白质折叠并减轻内质网应激,促进癌细胞恶性增殖<sup>[5]</sup>。卵巢癌结构域蛋白酶 1 (OTU deubiquitinase 1, OTUD1) 属于去泛素化酶家族成员,参与调节底物蛋白的稳定性、亚细胞定位等生物学过程,在抗病毒天然免疫、自身免疫病及炎性反应等方面均具有重要作用<sup>[6]</sup>。研究表明,胃癌中 OTUD1 表达升高,能增加 B 细胞淋巴瘤-2 蛋白的稳定性,增强肿瘤抗凋亡能力,促进肿瘤进展<sup>[7]</sup>。既往有关宫颈癌中 ATAD3A、OTUD1 表达及其对患者预后意义的研究较少,本研究基于此报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2020 年 4 月—2021 年 4 月徐州医科大学附属医院妇产科收治的宫颈癌患者 162 例临床资料。年龄 32~78 (63.21±9.03) 岁;病程 5~51 (13.12±4.12) d;糖尿病 23 例,高血压 34 例;均否认家族遗传史;FIGO 分期: I A~I B1 期 101 例, I B2~II B 期 61 例;病理类型:鳞癌 122 例,腺癌 40 例;分化程度:低分化 67 例,高中分化 95 例;浸润深度:<1/2 肌层 94 例, ≥1/2 肌层 68 例;肿瘤最大径:<4 cm 98 例, ≥4 cm 64 例;淋巴结转移 120 例,无淋巴结转移 42 例。本研究已获得医院伦理委员会批准 (XYFY2020-KL155-01),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结合病史、体征、辅助检查且经病理检查明确为宫颈癌;②均接受手术治疗,且为首次诊治;③FIGO 分期 I A~II B 期;④随访资料完整可信。(2) 排除标准:①术前无辅助放疗或化疗;②严重肝肾功能不全、血液系统疾病或自身

免疫系统疾病;③非原发性宫颈癌或合并其他恶性肿瘤;④术中或术后因麻醉或手术并发症死亡。

### 1.3 观测指标与方法

**1.3.1 ATAD3A、OTUD1 mRNA 表达检测:**将收集的宫颈癌组织及癌旁组织加入 Trizol,研磨后留取上清,抽提组织总 RNA,用 Nanodrop2000 测定 RNA 浓度和纯度,进行 RNA 逆转录实验,逆转录结束后,-80℃冰箱冻存。目的基因上、下游引物由苏州泓迅生物科技股份有限公司合成。反应条件:94℃ 预变性 5 min、94℃ 变性 30 s、60℃ 退火 30 s、72℃ 延伸 1 min,共计 35 次循环。体系:SYBR® Premix 10 μl, cDNA 1 μl,上、下游引物 (10 μmol) 0.5 μl, DEPC 水 8 μl。引物序列: ATAD3A 上游 5'-GCCAGCCACCGAGAAGATAAG-3', 下游 5'-TGGACCATCTCATTGATGCGG-3'; OTUD1 上游 5'-GACGAGAAGCTGGCCCTATAC-3', 下游 5'-TGGAATGATGTGGAATCGGTACT-3'; GAPDH 上游 5'-CAACTGCCTCTACCGAGCTG-3', 下游 5'-GAGATG-GTCGGCGGATGTAGTG-3'。以 GAPDH 为内参,采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算 ATAD3A、OTUD1 mRNA 相对表达量。

**1.3.2 ATAD3A、OTUD1 蛋白表达检测:**将宫颈癌组织及癌旁组织蜡块切片后,置于 60℃ 烤箱中烤片 2 h,将玻片置于二甲苯、梯度乙醇水化,3% 双氧水室温孵育 10 min,柠檬酸盐热修复液中 100℃ 10 min,自然冷却至室温,滴加 ATAD3A、OTUD1 单克隆抗体 (美国 abcam 公司,型号 ab317252、ab122481),4℃ 孵育 14 h,二抗室温孵育 30 min,PBS 溶液清洗切片 3 次,DAB 显色 5 min,苏木素轻度复染 1 min,1% 盐酸酒精中分化数秒,梯度酒精脱水。阳性细胞百分比计分:0 分 (<5%), 1 分 (6%~25%), 2 分 (26%~50%), 3 分 (51%~75%), 4 分 (>75%)。染色程度计分:0 分 (无着色), 1 分 (淡黄色), 2 分 (棕黄色), 3 分 (棕褐色)。两者乘积 <2 分为阴性, ≥2 分为阳性。

**1.3.3 随访情况:**于宫颈癌患者术后进行门诊复查、电话随访 3 年,随访终点为出现肿瘤进展或研究结束 (2024 年 5 月 1 日)。随访内容为妇科检查、血常规、盆腔 B 型超声或 CT 检查。无进展生存期是指自宫颈

癌患者手术日至疾病复发、转移或死亡的时间。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;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 R 语言(4.2.1)分析癌症基因组图谱(TCGA)数据库中宫颈癌癌组织和癌旁组织中 ATAD3A、OTUD1 mRNA 表达;Kaplan-Meier 曲线分析 ATAD3A、OTUD1 蛋白表达对 CRC 患者生存预后的影响;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 TCGA 数据库中宫颈癌癌组织和癌旁组织中 ATAD3A、OTUD1 mRNA 表达比较** TCGA 数据库分析结果显示,癌组织中 ATAD3A mRNA ( $5.44\pm 0.76$ )、OTUD1 mRNA ( $5.81\pm 0.57$ ) 表达高于癌旁组织 ATAD3A mRNA ( $4.16\pm 0.27$ )、OTUD1 mRNA ( $4.61\pm 0.85$ ) 表达,差异有统计学意义( $t/P=27.762/<0.001$ 、 $20.511/<0.001$ )。

**2.2 宫颈癌癌组织和癌旁组织中 ATAD3A、OTUD1 mRNA 和蛋白表达比较** ATAD3A、OTUD1 蛋白表达定位于宫颈癌组织的细胞浆和细胞核,见图 1。癌组织中 ATAD3A、OTUD1 mRNA 和蛋白表达均高于癌旁组织,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 1。

**2.3 宫颈癌癌组织中 ATAD3A、OTUD1 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异** FIGO 分期 I B2~II B 期、有淋巴结转移的宫颈癌患者癌组织中 ATAD3A、OTUD1 蛋白表达高于 FIGO 分期 I A~I B1 期、无淋巴结转移者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

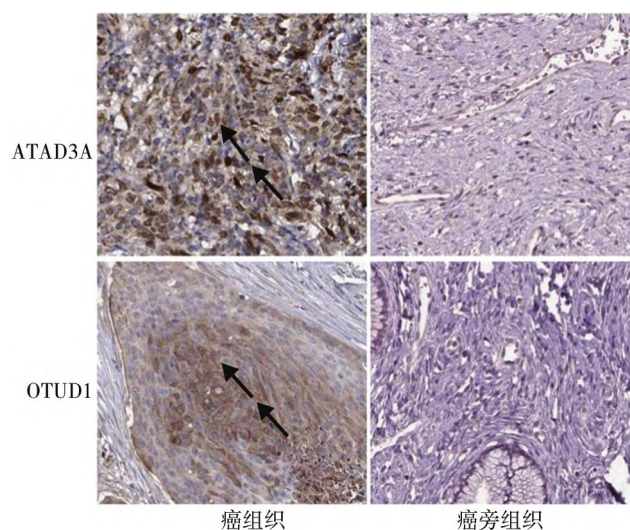


图 1 宫颈癌癌组织和癌旁组织中 ATAD3A、OTUD1 蛋白表达(免疫组化,×200)

Fig.1 Expression of ATAD3A protein and OTUD1 protein in cervical cancer (Immunohistochemistry, × 200)

表 1 宫颈癌癌组织和癌旁组织中 ATAD3A、OTUD1 mRNA 和蛋白表达比较

Tab.1 Expression of ATAD3A, OTUD1 mRNA and protein in cervical cancer

组别	例数	ATAD3A		OTUD1	
		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	162	$1.12\pm 0.32$	11(6.79)	$0.74\pm 0.21$	14(8.64)
癌组织	162	$2.96\pm 0.65$	120(74.07)	$1.83\pm 0.52$	126(77.78)
$t/\chi^2$ 值		32.325	152.254	24.739	157.774
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 宫颈癌癌组织中 ATAD3A、OTUD1 蛋白表达在不同临床资料中差异比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of differences in ATAD3A protein and OTUD1 protein expression in cervical cancer tissues among different clinical data

项目	例数	ATAD3A 阳性( $n=120$ )	$\chi^2$ 值	P 值	OTUD1 阳性( $n=126$ )	$\chi^2$ 值	P 值
年龄							
≤60 岁	60	40(66.67)	2.723	0.099	42(66.67)	3.335	0.068
>60 岁	102	80(78.43)			84(72.73)		
病理类型			0.971	0.324		1.603	0.205
鳞癌	122	88(72.13)			92(75.41)		
腺癌	40	32(80.00)			34(85.00)		
肿瘤最大径			2.837	0.092		1.824	0.177
<4 cm	98	68(69.39)			73(73.74)		
≥4 cm	64	52(81.25)			53(82.81)		
浸润深度			1.739	0.187		1.419	0.235
<1/2 全层	94	66(70.21)			70(74.47)		
≥1/2 全层	68	54(79.41)			56(82.35)		
组织分化			2.531	0.112		3.520	0.061
高中分化	95	66(69.47)			69(72.63)		
低分化	67	54(80.60)			57(85.08)		
FIGO 分期			6.359	0.012		4.695	0.030
I A~I B1 期	101	68(67.33)			73(72.28)		
I B2~II B 期	61	52(85.25)			53(86.89)		
淋巴结转移			4.000	0.045		5.290	0.021
无	120	84(70.00)			88(73.33)		
有	42	36(85.71)			38(90.48)		



2.4 癌组织中 ATAD3A、OTUD1 蛋白表达对宫颈癌患者预后的影响 截至随访结束,出现病情进展患者共 24 例,3 年无进展生存率为 85.19% (138/162)。ATAD3A、OTUD1 阳性组患者 3 年无进展生存率分别为 82.50% (99/120)、83.33% (105/126),低于 ATAD3A、OTUD1 阴性组患者的 92.86% (39/42)、91.67% (33/36),差异有统计学意义 (Log-Rank  $\chi^2 = 4.432$ 、4.608,  $P = 0.035$ 、0.027),见图 2。

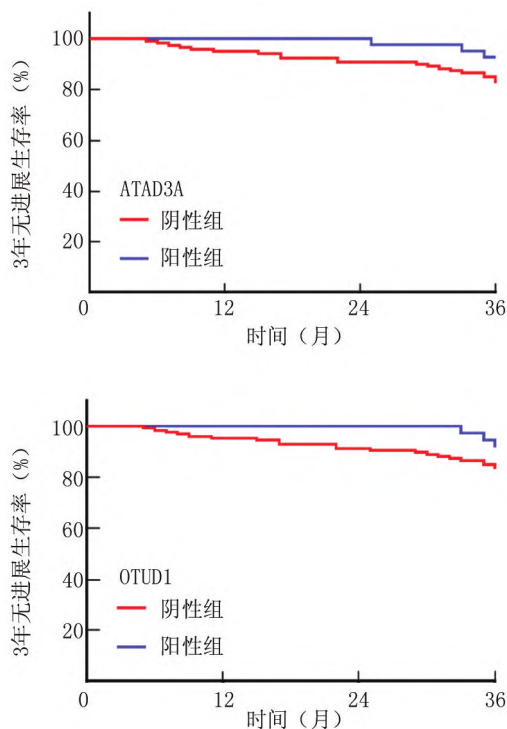


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 ATAD3A、OTUD1 蛋白表达对宫颈癌患者预后的影响

Fig.2 Kaplan Meier curve analysis of the relationship between ATAD3A, OTUD1 protein and 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:1=肿瘤进展,0=无进展),以上述结果中  $P < 0.05$  项目(FIGO 分期:1= I B2~ II B 期,0= I A~ I B1 期;淋巴结转移:1=有,0=无;ATAD3A:1=阳性,0=阴性;OTUD1:1=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、ATAD3A 阳性、OTUD1 阳性是影响宫颈癌患者预后不良的独立危险因素 ( $P < 0.01$ ),见表 3。

3 讨论

宫颈癌是世界范围内威胁女性健康的恶性肿瘤之

表 3 多因素 Cox 回归分析宫颈癌患者预后的影响因素

Tab.3 Multivariate Cox regression analysis of factors affecting poor prognosis in cervical cancer patients

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
I B2~ II B 期	0.438	0.125	12.278	<0.001	1.550	1.213~1.980
淋巴结转移	0.347	0.098	12.537	<0.001	1.415	1.168~1.714
ATAD3A 阳性	0.318	0.110	8.357	<0.001	1.374	1.108~1.705
OTUD1 阳性	0.245	0.102	5.769	<0.001	1.279	1.046~1.560

一,其发病呈年轻化,发病率呈逐渐上升趋势<sup>[8]</sup>。宫颈癌的预后评估包括临床病理特征、分子标志物(如程序性死亡因子配体 1)等,但由于传统的临床病理特征未结合分子特征,且许多标志物检测缺乏标准化流程,预后评估的准确性存在局限。研究新型评估宫颈癌预后的分子指标,有利于指导宫颈癌诊治。

ATAD3A 属于多种细胞活性 ATP 酶蛋白家族成员,具有富含脯氨酸的跨膜结构域,能与其他蛋白质相互作用,促进蛋白的正常折叠,调节线粒体与内质网相互作用<sup>[9]</sup>。研究发现,ATAD3A 在乳腺癌、结直肠癌等恶性肿瘤中表达增加,其能促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移,增加肿瘤细胞的耐药性<sup>[10]</sup>。本研究表明,宫颈癌中 ATAD3A mRNA 和蛋白表达水平均明显上调,支持 ATAD3A 在宫颈癌中起促癌角色的推论,提示其功能可能具有组织特异性,这与既往研究发现一致<sup>[11]</sup>。宫颈癌中 ATAD3A 的表达与人乳头瘤病毒感染有关。研究表明,人乳头瘤病毒编码的 E6/E7 蛋白能够在转录水平上调宫颈癌细胞中 ATAD3A mRNA 的表达,抑制细胞自噬和凋亡,增强化疗耐药性<sup>[11]</sup>。另有研究表明,自噬调节因子 1 通过与 ATAD3A 蛋白相互作用,促进 ATAD3A 蛋白的稳定性,增强 PINK1 介导的有丝分裂,促进肿瘤细胞增殖<sup>[12]</sup>。本研究中,ATAD3A 在 FIGO 分期 I B2~ II B 期、淋巴结转移宫颈癌组织的阳性表达率升高,分析其机制,ATAD3A 能够增强线粒体自噬,抑制线粒体修复功能,促进宫颈肿瘤的发生发展。乳腺癌中黏蛋白 1 能与 ATAD3A 相互作用,抑制 PTEN 诱导激酶 1 的裂解,维持癌细胞线粒体的稳态,促进癌细胞有丝分裂及增殖<sup>[13]</sup>。此外,头颈部鳞癌中 ATAD3A 还能够激活线粒体细胞外信号调节激酶 1/2,非 RAS 依赖的方式促进癌细胞的侵袭和转移,而降低 ATAD3A 表达能够有效抑制肿瘤细胞的增殖及转移<sup>[14]</sup>。本研究中,ATAD3A 阳性的宫颈癌患者预后较差,分析其原因,ATAD3A 能促进程序性死亡因子配体 1 招募到线粒体,抑制程序性死亡因子配体 1 的线粒体吞噬降解,增强肿瘤对紫杉醇化疗及免疫治疗的耐药性,缩短患者的无进展生存期,导致患者

不良预后,而靶向 ATAD3A 可重建机体抗肿瘤免疫微环境,提高免疫联合紫杉醇治疗的疗效<sup>[15]</sup>。

OTUD1 是一种功能广泛的去泛素化酶,其作为卵巢肿瘤相关蛋白酶家族成员,在抗病毒天然免疫、自身免疫病、炎性反应等方面均发挥重要作用。研究表明,结直肠癌中 OTUD1 能够去泛素化铁效应元件结合蛋白 2,降低细胞内铁浓度,抑制癌细胞铁死亡,导致结直肠癌患者的不良预后<sup>[16]</sup>。本研究中,宫颈癌组织 OTUD1 表达升高,与既往学者报道的结果相似<sup>[17]</sup>。宫颈癌中 OTUD1 的表达受表观遗传学修饰,宫颈癌中 METTL3 表达上调,其能够促进 OTUD1 mRNA 的 N6 甲基腺苷修饰,增加 OTUD1 mRNA 的稳定性,激活 p38/Jacus 相关激酶信号通路,促进癌细胞增殖<sup>[18]</sup>。本研究中,OTUD1 在 FIGO 分期 I B2~II B 期、淋巴结转移宫颈癌组织的阳性表达率升高,这与部分研究报道的 OTUD1 在肝细胞肝癌中通过稳定纤维原样蛋白 1 促进肿瘤生长的机制相符,但与某些研究发现的 OTUD1 在乳腺癌中通过去泛素化促癌蛋白(如 SMAD7)发挥抑癌作用的结果不同,这种差异可能源于肿瘤类型依赖性,或与 OTUD1 底物选择的多样性有关<sup>[16,19]</sup>。肝癌肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞能够分泌产生肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-1 $\beta$  激活核因子  $\kappa$ B,上调 OTUD1 的表达,OTUD1 通过去泛素化增强纤维原样蛋白 1 的稳定性,促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤转移的发生<sup>[16]</sup>。研究发现,宫颈癌中 OTUD1 以酶活性依赖的方式促进髓细胞白血病基因-1 蛋白的去泛素化,抑制癌细胞凋亡,而敲除 OTUD1 基因能够显著增加 BH3 抑制剂 ABT-263 的敏感性,OTUD1 是潜在的治疗宫颈癌的靶点<sup>[17]</sup>。本研究中,OTUD1 阳性的宫颈癌患者预后较差,其原因可能是 OTUD1 能够激活 Hippo/YAP 通路,促进肿瘤增殖及侵袭,增加患者肿瘤术后复发转移的风险,导致患者较差的预后。OTUD1 能够去泛素化 Yes 相关蛋白 K63 连接的多泛素化修饰,Yes 相关蛋白与转录辅助因子 TEAD 相互作用,促进 Yes 相关蛋白的核定位及转录活性,增加肿瘤增殖及转移能力<sup>[20]</sup>。本研究通过多因素 Cox 回归分析表明,ATAD3A 阳性、OTUD1 阳性均与宫颈癌患者总生存期缩短显著相关,支持其作为独立预后标志物的潜力。针对 ATAD3A、OTUD1 的抑制剂,如小分子靶向线粒体代谢的药物,可能成为宫颈癌治疗的新策略。值得注意的是,近期研究发现 ATAD3A 在化疗耐药中发挥作用,而 OTUD1 可通过调控 PD-L1 稳定性影响免疫微环境,提示两者可能参与免疫治疗响应,为联合靶向治疗提供了理论依据<sup>[15,21]</sup>。

## 4 结 论

综上所述,宫颈癌中 ATAD3A、OTUD1 mRNA 和蛋白表达上调,与 FIGO 分期、淋巴结转移有关,是影响宫颈癌预后的独立危险因素。建议检测不同肿瘤位置,特别是近阴道残端处 ATAD3A、OTUD1 的表达情况,有助于尽早评估肿瘤局部复发情况,以及时治疗,提高患者预后。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

李中亿、陆晓媛:提出研究方向,研究思路,研究选题,数据收集,分析整理,设计论文框架,论文撰写,论文终审;经莉:研究选题,实施研究过程,设计论文框架,论文撰写;孙洁芸、杨国臣:数据收集,分析整理

**参考文献**

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1):17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
- [2] 张国楠,向阳. 免疫治疗推动局部晚期子宫颈癌治疗模式的变迁与发展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2025, 38(4):267-272. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2025.04.003.
- [3] 杨易. 影像组学在宫颈癌异质性分析中的研究进展[J]. 放射学实践, 2020, 35(4):564-568. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.04.032.
- [4] 郑伟,于欣雨,张婷,等. Harel-Yoon 综合征一家系临床表型及 ATAD3A 基因变异分析[J]. 浙江大学学报:医学版, 2023, 52(6):738-743. DOI:10.3724/zdxbyxb-2023-0421.
- [5] Huang KC, Chiang SF, Yang PC, et al. ATAD3A stabilizes GRP78 to suppress ER stress for acquired chemoresistance in colorectal cancer[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(9):6481-6495. DOI: 10.1002/jcp.30323.
- [6] 权阳,何佩东,朱娇,等. 多发性骨髓瘤组织 lncRNA CCAT2、OTUD1 的表达及与其临床病理特征和预后的关系[J]. 重庆医学, 2024, 53(21):3215-3221. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2024.21.004.
- [7] Lin H, Han Y, Sang Y, et al. OTUD1 enhances gastric cancer aggressiveness by deubiquitinating EBV-encoded protein BALF1 to stabilize the apoptosis inhibitor Bcl-2[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(5):1671-1682. DOI: 10.1016/j.bbdis.2024.167132.
- [8] 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.
- [9] Lepelletier A, Della ME, Van Nieuwenhove E, et al. Enhanced cGAS-STING-dependent interferon signaling associated with mutations in ATAD3A[J]. J Exp Med, 2021, 218(10):1560-1572. DOI: 10.1084/jem.20201560.
- [10] 杨世荣,白翔宇,吴迪,等. ATAD3A 在结直肠癌组织中的表达及其对细胞生长的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(6):1033-1037, 1074. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2020.06.007.
- [11] Chen TC, Hung YC, Lin TY, et al. Human papillomavirus infection and expression of ATPase family AAA domain containing 3A, a

- novel anti-autophagy factor, in uterine cervical cancer[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(5):689-696. DOI: 10.3892/ijmm.2011.743.
- [12] Di Rienzo M, Romagnoli A, Ciccocanti F, et al. AMBRA1 regulates mitophagy by interacting with ATAD3A and promoting PINK1 stability[J]. *Autophagy*, 2022, 18(8):1752-1762. DOI: 10.1080/15548627.2021.1997052.
- [13] Li Q, Chu Y, Li S, et al. The oncoprotein MUC1 facilitates breast cancer progression by promoting Pink1-dependent mitophagy via ATAD3A destabilization[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10):899-908. DOI: 10.1038/s41419-022-05345-z.
- [14] Lang L, Loveless R, Dou J, et al. ATAD3A mediates activation of RAS-independent mitochondrial ERK1/2 signaling, favoring head and neck cancer development[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):43-56. DOI: 10.1186/s13046-022-02274-9.
- [15] Xie XQ, Yang Y, Wang Q, et al. Targeting ATAD3A-PINK1-mitophagy axis overcomes chemioimmunotherapy resistance by redirecting PD-L1 to mitochondria[J]. *Cell Res*, 2023, 33(3):215-228. DOI: 10.1038/s41422-022-00766-z.
- [16] Li JJ, Wang JH, Tian T, et al. The liver microenvironment orchestrates FGL1-mediated immune escape and progression of metastatic colorectal cancer[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):6690-6699. DOI: 10.1038/s41467-023-42332-0.
- [17] Wu L, Lin Y, Feng J, et al. The deubiquitinating enzyme OTUD1 antagonizes BH3-mimetic inhibitor induced cell death through regulating the stability of the MCL1 protein[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(7):222-237. DOI: 10.1186/s12935-019-0936-5.
- [18] Wang Q, Guo X, Li L, et al. N(6)-methyladenosine METTL3 promotes cervical cancer tumorigenesis and Warburg effect through YTHDF1/HK2 modification[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10):911-924. DOI: 10.1038/s41419-020-03071-y.
- [19] Zhang Z, Fan Y, Xie F, et al. Breast cancer metastasis suppressor OTUD1 deubiquitinates SMAD7[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):2116-2127. DOI: 10.1038/s41467-017-02029-7.
- [20] Yao F, Zhou Z, Kim J, et al. SKP2- and OTUD1-regulated non-proteolytic ubiquitination of YAP promotes YAP nuclear localization and activity[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):2269-2278. DOI: 10.1038/s41467-018-04620-y.
- [21] Liang H, Liu X, Guo W, et al. OTUD1 downregulates PD-L1 expression by deubiquitinating STAT3 and promotes the immune response in CcRCC[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2025, 12(5):112-124. DOI: 10.1007/s13402-025-01079-0.

(收稿日期:2025-05-26)

(上接 1489 页)

- [9] Jing X, Xie M, Ding K, et al. Exosome-transmitted miR-769-5p confers cisplatin resistance and progression in gastric cancer by targeting CASP9 and promoting the ubiquitination degradation of p53[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(5):780-792. DOI: 10.1002/ctm2.780.
- [10] 张明,齐进春.2019 版中国泌尿外科前列腺癌诊断治疗指南更新要点解读[J].*河北医科大学学报*, 2021, 42(10):1117-1122, 1154. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2021.10.001.
- [11] 许宇光,卢扬柏,杨颖初,等.直肠介入超声下前列腺改良 12+X 穿刺活检及系统穿刺活检与前列腺癌术后 Gleason 评分的一致性[J].*中国医师杂志*, 2023, 25(8):1134-1138. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20230622-00895.
- [12] 葛秦涛,孟佳林,梁朝朝.前列腺癌组学分子分型,预后预测及个性化治疗的研究进展[J].*中华男科学杂志*, 2022, 28(9):837-842. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2022.09.011.
- [13] Han B, Liu Y, Zhang Q, et al. Propofol decreases cisplatin resistance of non-small cell lung cancer by inducing GPX4-mediated ferroptosis through the miR-744-5p/miR-615-3p axis[J]. *J Proteomics*, 2023, 5(274):104777-104789. DOI: 10.1016/j.jprot.2022.104777.
- [14] Zhao LG, Wang J, Li J, et al. MiR-744-5p inhibits cellular proliferation and invasion via targeting ARF1 in epithelial ovarian cancer[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(10):799-807. DOI: 10.1002/kjm2.12253.
- [15] Song W, Zeng Z, Zhang Y, et al. CircRNF144B/miR-342-3p/FBXL11 axis reduced autophagy and promoted the progression of ovarian cancer by increasing the ubiquitination of Beclin-1[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10):857-869. DOI: 10.1038/s41419-022-05286-7.
- [16] Yu S, Zhou Y, Niu L, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosome mir-342-3p inhibits metastasis and chemo-resistance of breast cancer through regulating ID4[J]. *Genes Genomics*, 2022, 44(5):539-550. DOI: 10.1007/s13258-021-01200-1.
- [17] Xue X, Fei X, Hou W, et al. MiR-342-3p suppresses cell proliferation and migration by targeting AGR2 in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2018, 412(1):170-178. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.10.024.
- [18] Chen Y, Zhang W, Kadier A, et al. MicroRNA-769-5p suppresses cell growth and migration via targeting NUSAP1 in bladder cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(5):23193-23205. DOI: 10.1002/jcla.24893.
- [19] 王潇然,陆巍,于欣,等.NRG1,HER3 在前列腺癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系[J].*疑难病杂志*, 2024, 23(1):63-67. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.011.
- [20] 周丹,王庆利,秦明哲,等.乌司他丁预应用对达芬奇机器人前列腺癌根治术老年患者术后炎症因子及认知功能的影响[J].*中国医药*, 2022, 17(3):429-433. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.03.025.
- [21] 胡跃世,李征,李明林,等.miR-647, miR-122, KMT2D 表达与前列腺癌临床病理特征及预后的相关性分析[J].*实用癌症杂志*, 2024, 39(4):655-658. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2024.04.034.

(收稿日期:2025-05-28)