

基于线粒体与细胞程序性死亡相关基因的 宫颈癌预后模型研究及验证

袁程玉¹, 文义乔², 吴 钊³

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 西南医科大学临床医学院, 四川 泸州 646000; 3. 四川省医学科学院. 四川省人民医院
(电子科技大学附属医院) 妇产科, 四川 成都 610072

【摘要】 目的 探讨线粒体相关基因(MRGs)与程序性细胞死亡相关基因(PCDRGs)在宫颈癌中的预后价值, 构建并验证风险预测模型。**方法** 基于TCGA与GSE63514数据集, 结合线粒体及18种程序性死亡基因筛选候选基因, 并通过孟德尔随机化验证; 利用LASSO-Cox回归构建预后模型, 同时通过ROC曲线评估其预测效能; 使用RT-qPCR验证关键基因表达。**结果** 预后模型表现出良好的预测性能(1年、2年、3年AUC分别为0.821、0.801、0.784); 鸟苷酸结合蛋白-6(GBP6)、BicC家族RNA结合蛋白-1(BICC1)、受体型蛋白酪氨酸磷酸酶-N(PTPRN)、睾丸表达蛋白-101(TEX101)、肝白血因子(HLF)是与宫颈癌预后显著相关的基因。这五个预后基因在上皮细胞中的表达最为显著。RT-qPCR验证了GBP6、TEX101和HLF在癌组织中表达有差异性。**结论** 基于筛选出的5个预后基因所构建的宫颈癌预后模型预测性能强, 具有潜在临床应用价值。

【关键词】 宫颈癌; 线粒体; 程序性细胞死亡; 孟德尔随机化; 预后模型

【中图分类号】 R711.74 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2026)04-0074-010

Research and validation of a prognostic model for cervical cancer based on mitochondrial and programmed cell death-related genes YUAN Cheng-yu¹, WEN Yi-qiao², WU Zhao³ 1. *Medical College, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China*; 2. *Clinical Medical College of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 3. *Department of Gynecology and Obstetrics, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital(Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China*

【Corresponding author】 WU Zhao

【Abstract】 Objective To explore the prognostic value of mitochondria related genes (MRGs) and programmed cell death related genes (PCDRGs) in cervical cancer, and to construct and validate a risk prediction model. **Methods** Based on TCGA and GSE63514 datasets, candidate genes were identified from the combined set of mitochondrial-related genes and 18 genes associated with programmed cell death pathways. Mendelian randomization analysis was then performed to support the selection of these candidate genes. A prognostic model was constructed using LASSO-Cox regression analysis. Its predictive efficacy was evaluated using ROC curve analysis. The expression levels of key genes were further confirmed by RT-qPCR. **Results** The prognostic model demonstrated good predictive performance. The AUC values were 0.821, 0.801 and 0.784 for 1 year, 2 and 3 years, respectively. Five key genes, guanylate-binding protein-6 (GBP6), Bic C family RNA-binding protein 1 (BICC1), receptor-type protein tyrosine phosphatase N (PTPRN), testis-expressed protein 101 (TEX101) and hepatic leukemia factor (HLF), were identified as significantly associated with cervical cancer prognosis. These five prognostic genes showed the highest expression in epithelial cells. RT-qPCR confirmed the differential expression of GBP6, TEX101 and HLF in cancer tissues. **Conclusions** The prognostic model constructed based on the five identified genes exhibits strong predictive performance. It has potential clinical application value.

【Key words】 Cervical cancer; Mitochondria; Programmed cell death; Mendelian randomization; Prognostic model

宫颈癌(cervical cancer, CC)是全球女性常见恶性肿瘤之一。早期筛查和HPV疫苗接种虽降低了其发病率,但仍是中低收入国家女性癌症相关死亡的主要原因之一^[1]。目前,CC的分子机制研究多聚焦于PI3K/AKT信号通路异常等方面^[2]。尽管CC治疗手段多样,但患者术后五年生存率仍不理想^[3]。因此,深入探索CC的分子网络并鉴定新的预后生物标志物和治疗靶点具有重要临床意义。

细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD)是一种由基因控制的、高度有序的细胞主动死亡过

程,对维持机体稳态至关重要。PCD的特点包括严格的遗传调控、能量依赖性以及独特的形态学改变^[4]。PCD目前已扩展至至少18种已知形式,包括细胞凋亡、坏死性凋亡、铁死亡等^[5-7]。线粒体作为细胞的“能量工厂”和信号枢纽,其功能涵盖ATP合成、钙离子稳态调节、活性氧产生等^[8]。线粒体通过多种核心途径与PCD紧密相连:在细胞凋亡中,线粒体通过释放细胞色素C激活caspase级联反应,并通过Bcl-2家族蛋白调控线粒体外膜通透性^[9-11];同时,线粒体也通过调节氧化代谢参与铁死亡等^[12]。在CC中,研究表明线粒体功能障碍及其介导的细胞凋亡、铁死亡等PCD形式^[13,14],共同影响着肿瘤细胞的增殖、耐药性与免疫逃逸,其具

【基金项目】 四川省科技厅重点项目(编号:2023YFS0092)

【通讯作者】 吴 钊

体机制涉及线粒体代谢重编程、mtDNA 突变及 ROS 信号异常激活等^[15-17]。目前的研究多集中于少数经典的 PCD 形式,关于线粒体功能与所有已知 18 种 PCD 形式在宫颈癌中的协同作用的系统性研究报道较少。因此,本研究旨在利用单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)和批量 RNA 测序(Bulk RNA-seq)数据,通过生物信息学方法系统鉴定 CC 中与线粒体和 18 种 PCD 相关的关键预后基因,并通过定量逆转录聚合酶链式反应(RT-qPCR)验证了正常组织和癌组织中预后基因表达的差异,为揭示 CC 新的分子机制和发现潜在的治疗靶点提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源 本研究于 2024 年 1 月 1 日至 4 月 30 日进行。从癌症基因组图谱计划(TCGA)数据库获取 174 例 CC 样本的转录组数据,自基因表达综合(GEO)数据库获取 GSE168652(单细胞数据)、GSE63514(差异表达分析)与 GSE44001(模型验证)。从 MitoCarta 3.0 数据库(<https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1011>)获取线粒体相关基因(MRGs),并从参考文献(<https://doi.org/10.1186/s12967-023-04468-x>)中获得与 18 种程序性细胞死亡相关基因(programmed cell death related genes, PCDRGs)。针对 CC 的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)数据,通过综合流行病学单位(IEU)开放 GWAS 数据库进行采集。根据 ENSEMBL 数据库中的基因表达数量性状位点(expression quantitative trait locus, eQTL)编号,在 IEU 开放 GWAS 数据库中检索到与候选基因匹配的相关基因 eQTL 数据。

1.2 候选基因筛选 使用“limma”包分析 GSE63514 中 CC 与正常组织的差异表达基因,与 MRGs-PCDRGs 交集基因进行 Cox 回归筛选生存相关基因。进一步在 TCGA 高低风险组间识别差异基因,取交集获得候选基因。

1.3 富集分析 使用“clusterProfiler”对候选基因进行基因本体论(GO)与京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析,设定 adj. $P < 0.05$ 为显著阈值。

1.4 孟德尔随机化分析 采用双样本孟德尔随机化(MR)分析,以逆方差加权法(IVW)为主估计因果效应,辅以 MR-Egger、加权中位数等方法。通过异质性检验、多效性检验与 Steiger 方向性检验验证结果稳健性。

1.5 预后模型构建与验证 TCGA-CC 数据集包含 174 例经差示荧光成像检测的原发性宫颈癌组织样本,通过 R 语言包“caret”按 7:3 比例随机分为训练队列(含 122 例)和测试队列(含 52 例)。通过 Steiger 检验筛选出的候选基因导入单变量 Cox 回归

分析,借助 R 语言包“survival”筛选与生存相关的基因($P < 0.05$)。采用 R 语言包“glmnet”进行最小绝对收缩选择法(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归分析,从这些生存相关基因中确定预后相关基因(nfold = 10)。接下来建立基于预后基因的风险模型,并确定用于计算 TCGA-CC 数据集中每位患者的危险评分方程: $\text{risk score} = \sum_i = 1(\text{coef}_i \times \text{Expr}_i)$,其中 Expr 代表每个预后基因的相对表达水平,cof 代表 LASSO 回归分析中每个预后基因对应的危险系数。在训练队列、测试队列及 GSE44001 数据集中的癌症患者,分别根据最优阈值被划分为高风险组和低风险组。测试队列与 GSE44001 数据集分别作为内部验证集和外部验证集。通过分析训练队列中高风险组与低风险组患者的危险评分及生存状态,评估风险模型的预后价值。

1.6 单细胞数据分析 使用 R 语言软件包“Seurat”对 GSE168652 数据集进行标准单细胞转录组数据分析。首先进行严格的细胞质控:保留基因数量在 300~6000、分子总数低于 20000 且线粒体基因占比不低于 5% 的细胞。通过“NormalizeData”和“FindVariableFeatures”函数对数据进行标准化,并筛选出 2000 个高变基因进行主成分分析(PCA)。采用 t-SNE 算法进行非线性降维与细胞聚类,并根据已知标志基因的表达谱将细胞簇注释为特定的细胞类型。利用 Seurat 包中的“FindAllMarkers”功能,鉴定关键细胞类型,分别识别细胞簇间与细胞类型间的差异表达标记基因(筛选标准: $|\text{Log}_2\text{FC}| > 1$, adj. $P < 0.05$)。通过比较癌组织与正常组织中五个预后基因的表达差异,将表达差异最显著的细胞类型定义为关键细胞类型。最后,对关键细胞类型中的差异表达基因进行 GO 功能富集分析(adj. $P < 0.05$),以探究其潜在的生物学功能。

1.7 RT-qPCR 验证 RT-qPCR 技术检测了五对宫颈癌组织样本和癌旁正常组织样本中预后基因的相对 mRNA 表达。首先,使用 TRIzol[®]试剂(Ambion, 美国)提取总 RNA。随后通过 N50 纳米光度计检测 RNA 浓度。接着采用 SureScript 第一链 cDNA 合成试剂盒(Servicebio, 中国)进行 cDNA 合成。此外,使用 CFX Connect 热循环仪(Bio-Rad, 美国)通过 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法以 GAPDH 作为内参基因进行定量分析 mRNA 表达水平。

1.8 统计学方法 应用 SPSS 25.0 及 R 4.1.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差表示,组间比较使用独立样本 t 检验,偏态分布的数据以 M(P25, P75)表示,组间比较采用 Mann-Whitney 检验。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 LASSO 回归分析

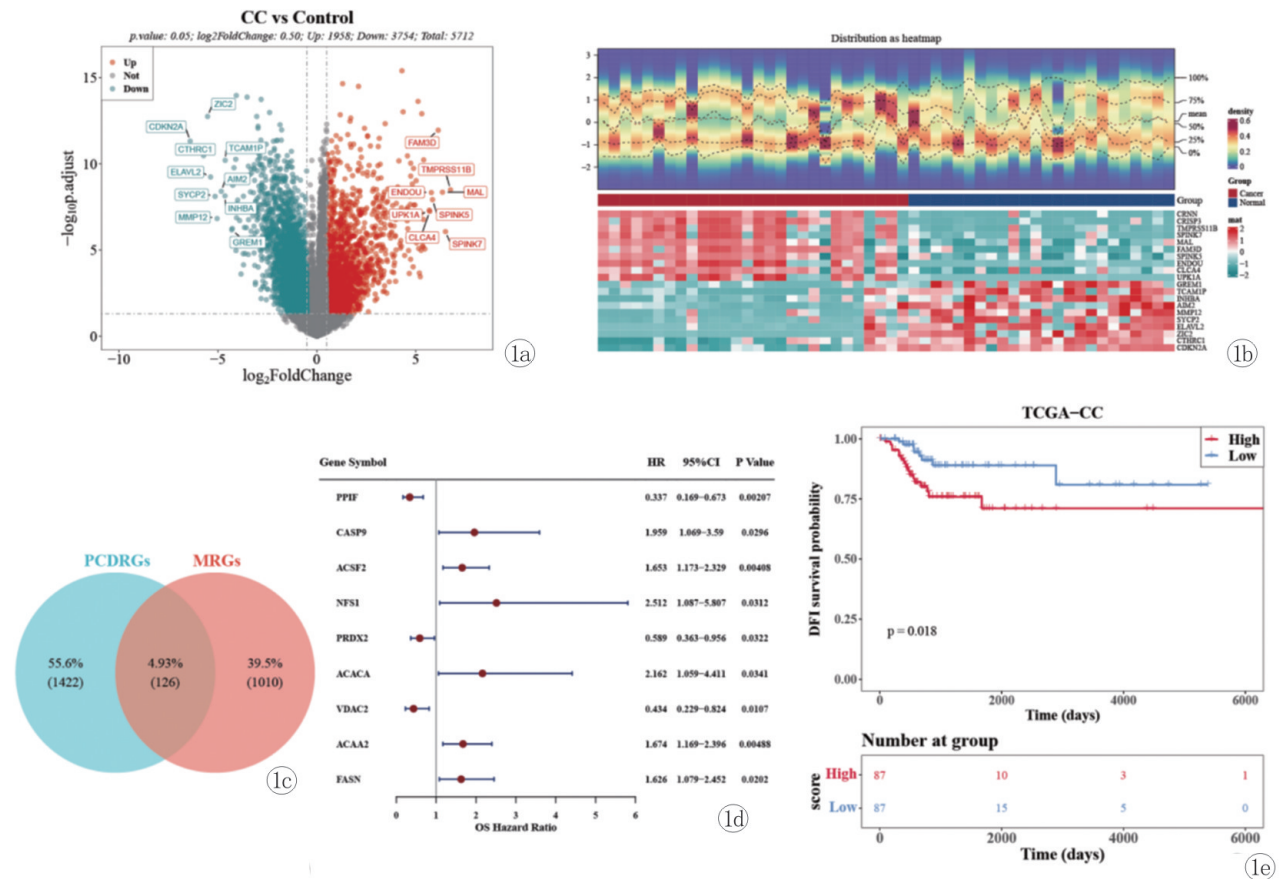
筛选模型预测因子,二元 Logistic 回归进行多因素分析,用 R4.1.0 软件的“rms”包可视化线图,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估预测模型的区分度,校准曲线评估校准度,计算 1、2 及 3 年的曲线下面积(AUC)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 候选基因筛选与功能富集 在 GSE63514 数据集的宫颈癌与对照组样本中,共检测到 5712 个差异表达基因(DEGs1),其中上调基因 1958 个,下调基因 3754 个(图 1a,b)。单变量 Cox 回归分析显示,在 126 个交集基因中存在 9 个与生存相关的基因(图 1c,d)。进一步通过 Kaplan-Meier(KM)生存曲线分析发现,高、低级别组患者的生存率差异有统计学意义($P<0.05$)。值得注意的是,高级别组患者的无病间期(DFI)生存率更低,提示这 9 个生存相关基因可能影响宫颈癌患者的生存(图 1e)。在 TCGA-CC 数据集中,高、低级别组间共有 1946 个差异表达基因(DEGs2),其中上调 813 个,下调 1133 个(图 1f)。通过将 5712 个 DEGs1 与 1946 个 DEGs2 进行重叠分析,最终确定了 402 个候选基因(图 1g)。这些基因富集于 100 个 GO 条目,涵盖 80 个生物过程(BPs)、5 个细胞组分(CCs)和 7 个分子功能(MFs),以及 4 条 KEGG 通路。其功能可能涉及表皮与皮肤发育及激素代谢等(图 1h)。就 KEGG 通路而言,这些基因主要参与视黄醇代谢、细胞因子-受体相互作用等过程(图 1i)。

用等过程(图 1i)。

2.2 孟德尔随机化分析 45 个候选基因与宫颈癌的关系 共 58 个候选基因及 152CC 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)被纳入分析。结果显示:在 58 个候选基因中,33 个是 CC 风险因素(如 PTPRN 基因, $OR=1.0003$, $P=0.032$; TEX101 基因, $OR=1.0006$, $P=3.31\times E-5$; HLF 基因, $OR=1.0014$, $P=3.31\times E-5$),而 25 个为 CC 保护因子(如 GBP6 基因, $OR=0.9991$, $P=0.0255$; BICC1 基因, $OR=0.9993$, $P=0.0165$),见表 1。以 GBP6 基因为例,通过 IVW 方法分析发现其具有负斜率且受混杂效应影响较小,因此可作为 CC 保护因子(图 2a)。此外,森林图显示 GBP6 对 CC 的影响效应量小于 0,表明其可能降低 CC 风险(图 2b)。漏斗图上的均匀分布点显示 GBP6 对 CC 的因果效应符合孟德尔第二定律(图 2c)。科克伦 Q 检验排除了三个 P 值 <0.05 的基因。候选基因 MR 异质性检验结果见表 2。多效性检验表明 10 个候选基因对 CC 的影响存在混杂因素干扰,故无法进一步分析,见表 3。此外,在逐个剔除 SNP 后,未发现与 CC 存在敏感性的 SNP。这表明任何单一 SNP 对 45 个候选基因与 CC 之间的因果关系影响甚微(图 2d)。施泰格检验显示,45 个候选基因与 CC 的因果方向性被判定为“正向”,说明 MR 研究结果未受逆向因果关系干扰。见表 4。



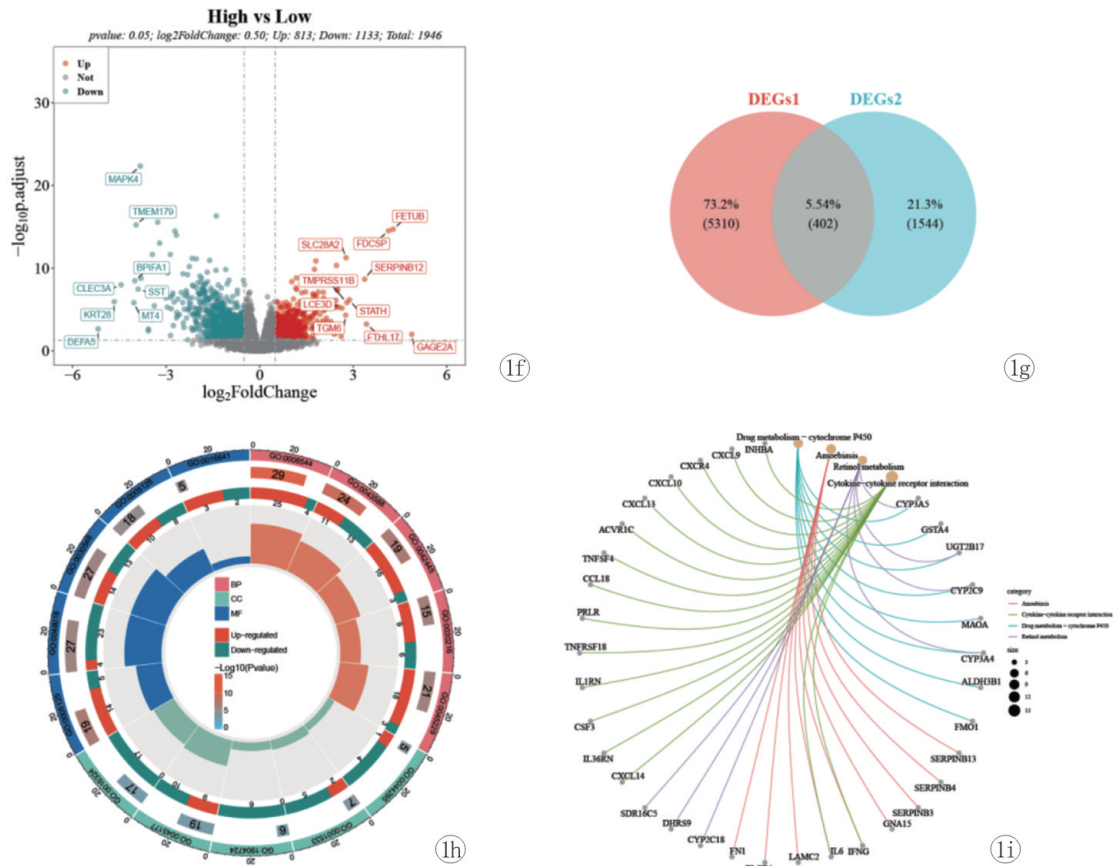


图1 候选基因筛选与功能富集 a:宫颈癌与对照组样本差异表达基因(DEGs1)火山图;b:宫颈癌与对照组样本差异表达基因热图;c:单变量Cox回归分析中MRGs与PCDRGs交集基因;d:单变量Cox回归分析中生存相关基因;e:高、低级别组患者KM生存曲线;f:高、低级别组间筛选出差异表达基因(DEGs2);g:DEGs1与DEGs2交集得到候选基因;h:候选基因GO富集分析;i:候选基因KEGG分析

表1 显著因果暴露因素与CC MR分析结果

exposure	outcome	SYMBOL	nSNP	pval	OR
eqtl-a-ENSG00000183347	Cervical cancer id:ieu-b-4876	GBP6	28	0.025524	0.999197
eqtl-a-ENSG00000122870		BICC1	20	0.016594	0.999351
eqtl-a-ENSG00000054356		PTPRN	31	0.032437	1.00033
eqtl-a-ENSG00000131126		TEX101	57	3.31E-05	1.000643
eqtl-a-ENSG00000108924		HLF	22	3.10E-05	1.001418

表2 候选基因-CC MR异质性检验分析结果

exposure	outcome	SYMBOL	Q	Q_df	Q_pval
eqtl-a-ENSG00000054356	Cervical cancer id:ieu-b-4876	PTPRN	14.12531924	30	0.993824143
eqtl-a-ENSG00000108924		HLF	4.946772228	21	0.99987904
eqtl-a-ENSG00000122870		BICC1	24.25370368	19	0.186599936
eqtl-a-ENSG00000131126		TEX101	31.70562173	56	0.996364259
eqtl-a-ENSG00000183347		GBP6	13.94231282	27	0.981811456

表3 候选基因-CC水平多效性检验

exposure	outcome	SYMBOL	egger_intercept	se	pval
eqtl-a-ENSG00000054356	Cervical cancer id:ieu-b-4876	PTPRN	-7.68E-05	7.99E-05	0.344718601
eqtl-a-ENSG00000108924		HLF	0.000142373	0.00021242	0.510369893
eqtl-a-ENSG00000122870		BICC1	-0.000232261	0.000170691	0.190401579
eqtl-a-ENSG00000131126		TEX101	6.15E-05	8.74E-05	0.484629798
eqtl-a-ENSG00000183347		GBP6	-0.000135818	0.000129212	0.302874

表 4 候选基因-CC Steiger 反向因果检测

exposure	outcome	SYMBOL	snp_r2. exposure	snp_r2. outcome	correct_causal_direction	steiger_pval
eqtl-a-ENSG00000054356	Cervical cancer id:ieu-b-4876	PTPRN	0.252313934	9.43E-05	TRUE	0
eqtl-a-ENSG00000108924		HLF	0.052684722	0.000111689	TRUE	2.92E-297
eqtl-a-ENSG00000122870		BICC1	0.118742801	0.000158788	TRUE	0
eqtl-a-ENSG00000131126		TEX101	0.300104418	0.000246159	TRUE	0
eqtl-a-ENSG00000183347		GBP6	0.05267303	9.55E-05	TRUE	2.86E-288

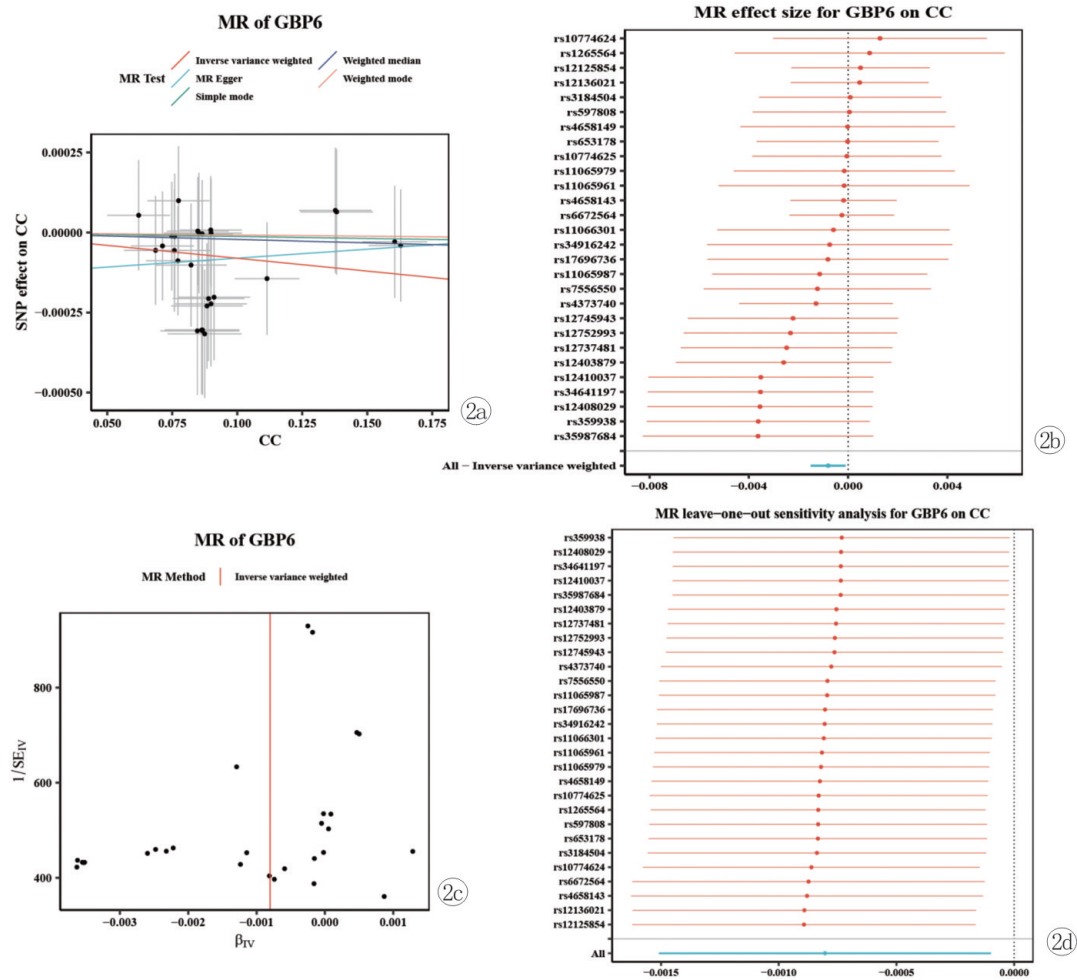


图 2 孟德尔随机化分析 GBP6 与宫颈癌的因果关系 a:通过 IVW 方法分析发现 GBP6 基因作为 CC 保护因子;b: GBP6 基因森林图;GBP6 可降低 CC 风险;c:GBP6 基因漏斗图;GBP6 对 CC 的因果效应符合孟德尔第二定律;d:单一 SNP 对候选基因与 CC 之间的因果关系影响甚微

2.3 五个核心预后基因 在 45 个候选基因中,有 5 个与生存相关的基因(图 3a),当 λ 值最小时,LASSO 回归模型中存在 5 个基因,这 5 个基因均被视作预后基因(GBP6、BICC1、PTPRN、TEX101 和 HLF)(图 3b、c)。

2.4 多变量孟德尔随机化确认四个基因对宫颈癌的直接影响 为了排除基因间的相互干扰,在多变量层面探讨五个预后基因对 CC 的因果关系,我们进行了多变量孟德尔随机化分析。结果强调,除 PTPRN($OR = 0.9994, P = 0.1684$)外,GBP6($OR = 1.0014, P = 0.0103$)、BICC1($OR = 1.0062, P =$

0.0047)、TEX101($OR = 0.9990, P = 0.0342$)和 HLF($OR = 0.9949, P = 0.0013$)与宫颈癌存在直接因果关系,这表明 PTPRN 对宫颈癌的影响可能受到其他不可控因素的影响。此外,GBP6 和 BICC1 是宫颈癌的危险因素,而 TEX101 和 HLF 则是宫颈癌的保护因素,见表 5、图 4。

2.5 基于五种预后的基因风险模型在 CC 患者预后方面的预测分析 最终构建了一个基于 5 个预后基因的风险模型,并确定了风险评分的计算公式 $Riskscore = BICC1 \times (0.3969) + GBP6 \times (-0.0315) + HLF \times (-0.3677) + PTPRN \times (1.1937) + TEX101 \times (-$

1.3704)。在训练队列中,风险评分越高,患者的生存时间越短(图 5a、b)。此外,KM 曲线显示 CC 高危组患者的无病生存率显著低于低危组($P = 0.00025$)(图 5c)。该模型在 1 年、2 年和 3 年的 AUC 值依次为 0.821、0.801 和 0.784,表明其在 CC

患者预后预测中具有良好的预测性能(图 5d)。该模型的预测效果在测试队列和 GSE44001 数据集中也得到验证,其 1 年、2 年和 3 年的 AUC 值均超过 0.6。

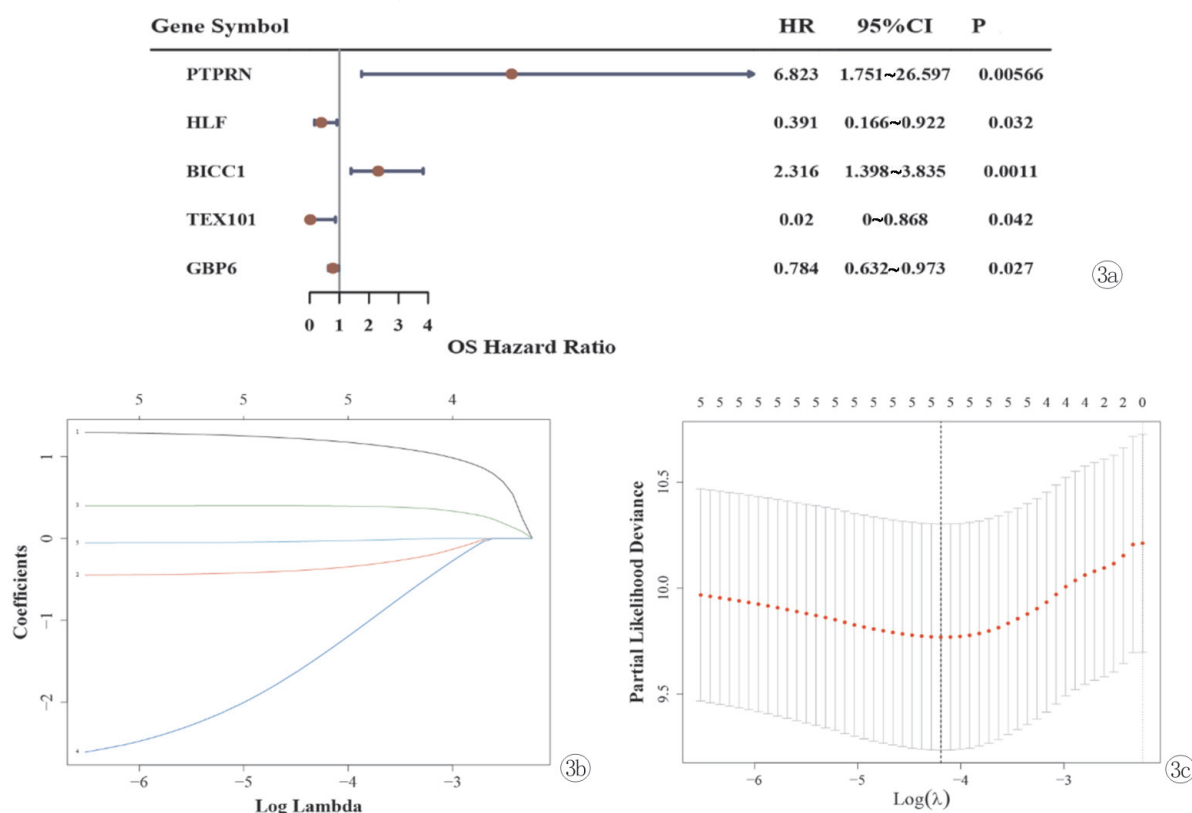


图 3 LASSO 回归鉴定出五个核心预后基因 a:候选基因中生存相关基因;b:Lasso 回归系数路径图;c:Lasso 交叉验证结果图

表 5 不同暴露因素的 MVMR 随机化分析结果

exposure	outcome	SYMBOL	OR	pval
eqtl-a-ENSG00000054356	Cervical cancer id:ieu-b-4876	PTPRN	0.999432472	0.168446461
eqtl-a-ENSG00000108924		HLF	0.994865699	0.001338691
eqtl-a-ENSG00000122870		BICC1	1.006245557	0.004670706
eqtl-a-ENSG00000131126		TEX101	0.998987462	0.034167725
eqtl-a-ENSG00000183347		GBP6	1.001375495	0.010310569

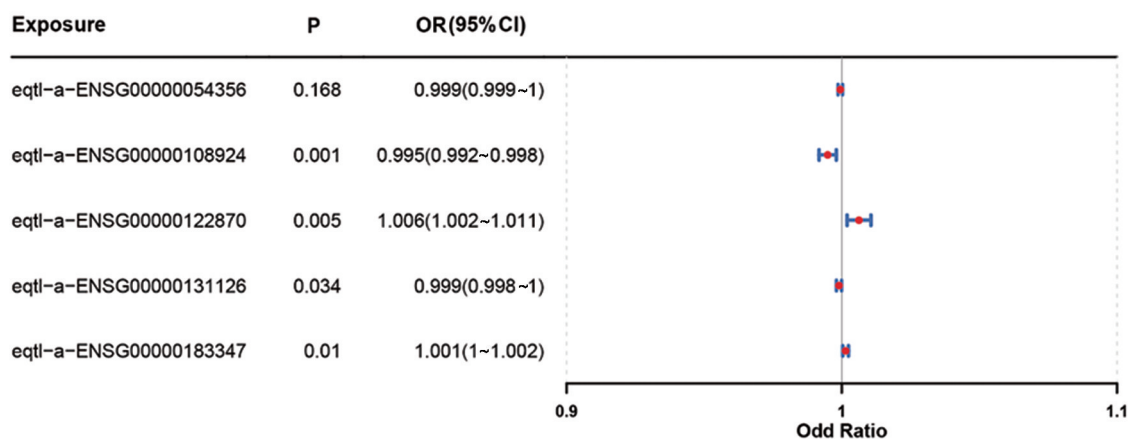


图 4 多变量孟德尔随机化分析预后基因与 CC 关系

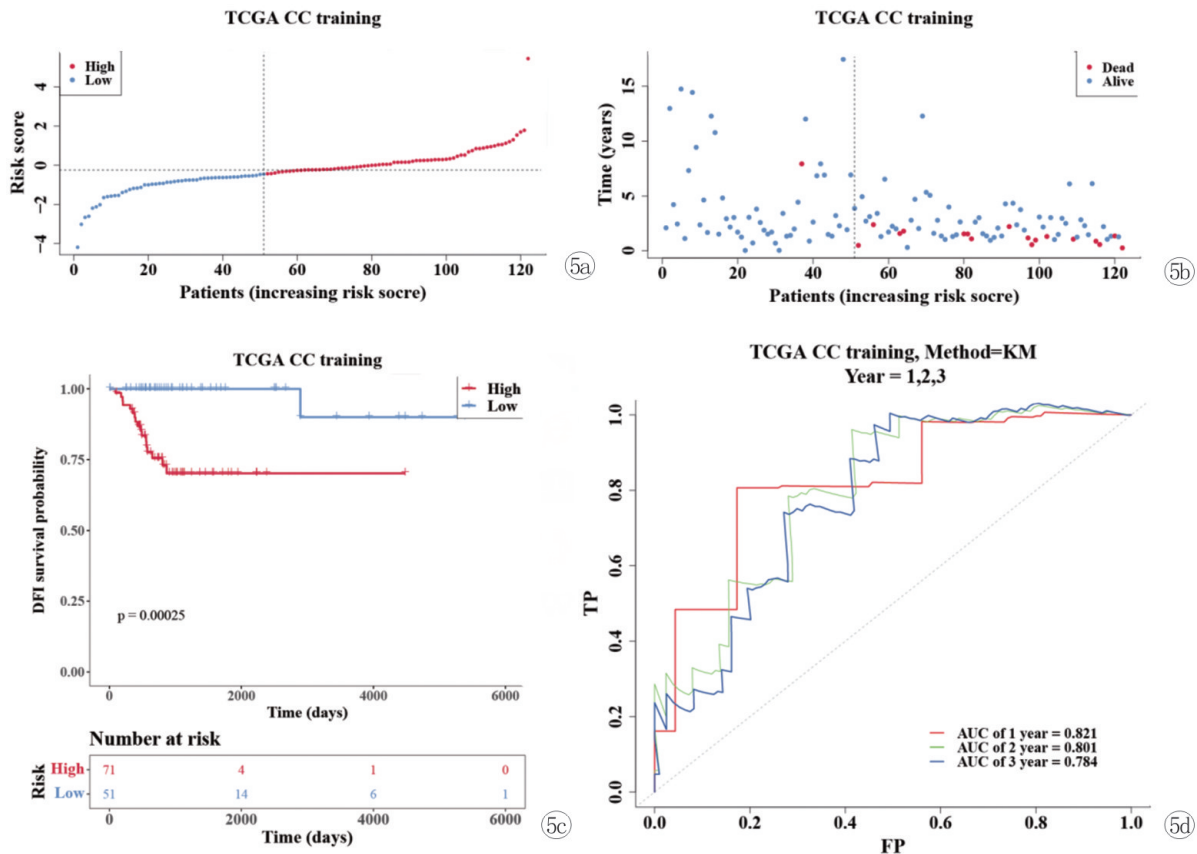


图 5 五个预后基因的风险模型 a:训练队列中风险评分分布图;b:训练队列中生存时间分布图;c:训练队列中 CC 高、低危组 KM 曲线;d:训练队列中时间依赖性 ROC 曲线

2.6 基于风险评分的列线图模型 通过单变量 Cox 回归分析结合比例风险 (PH) 假设检验,结果发现风险评分是构建列线图模型的唯一独立预后因素 (图 6a)。该模型能有效预测宫颈癌患者的死亡概率——具体而言,各预后基因对应的总分越高,

患者死亡风险越大 (图 6b)。校正偏差后的校准曲线显示,列线图模型具有良好的预测效果 (图 6c)。热图分析进一步揭示了风险评分与四项临床病理特征的关系,高危组和低危组在这些特征的分布上存在显著差异 (图 6d)。

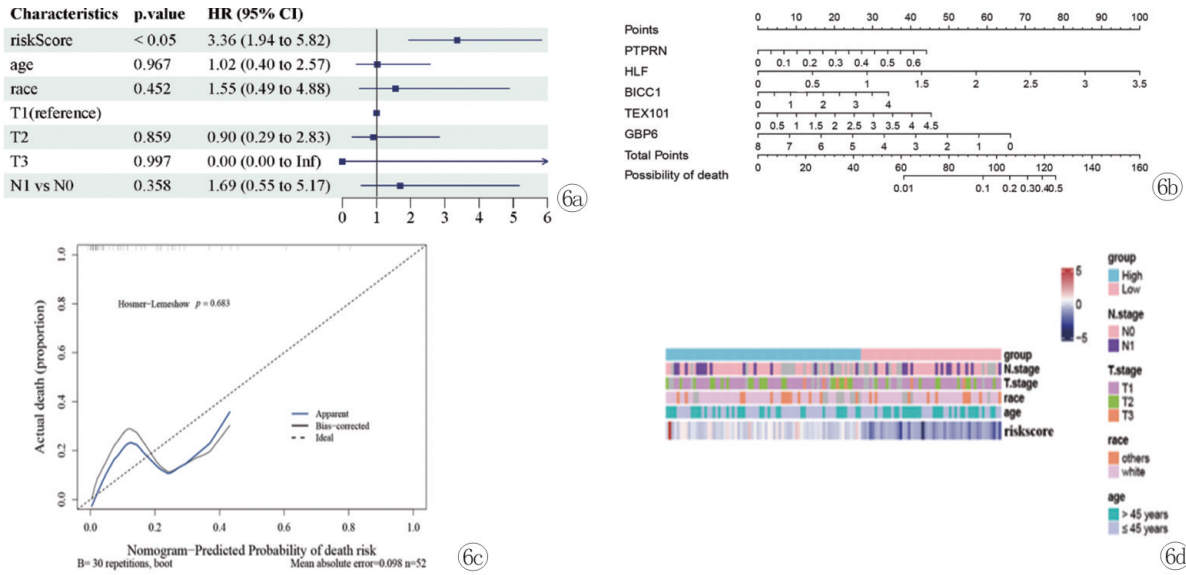


图 6 整合风险评分的临床模型 a:列线图;b:预测模型中预后基因与死亡风险关系;c:预测生存率与实际生存率的校准曲线;d:风险评分与临床病理特征之间关联的热图

2.7 单细胞转录组图谱鉴定 通过对 GSE168652 单细胞数据进行质控、降维与聚类,我们成功识别

出 15 个细胞簇(图 7a),并将其注释为 7 种主要的细胞类型:子宫内膜基质细胞、上皮细胞、成纤维细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞和组织干细胞(图 7b)。表达分析显示,五个预后基因在上皮细胞

中的表达在癌与正常组织间差异最为显著(图 7c-d),因此将上皮细胞定义为关键细胞类型。对该细胞类型的差异表达基因进行富集分析,其功能同样集中于表皮发育等过程(图 7e)。

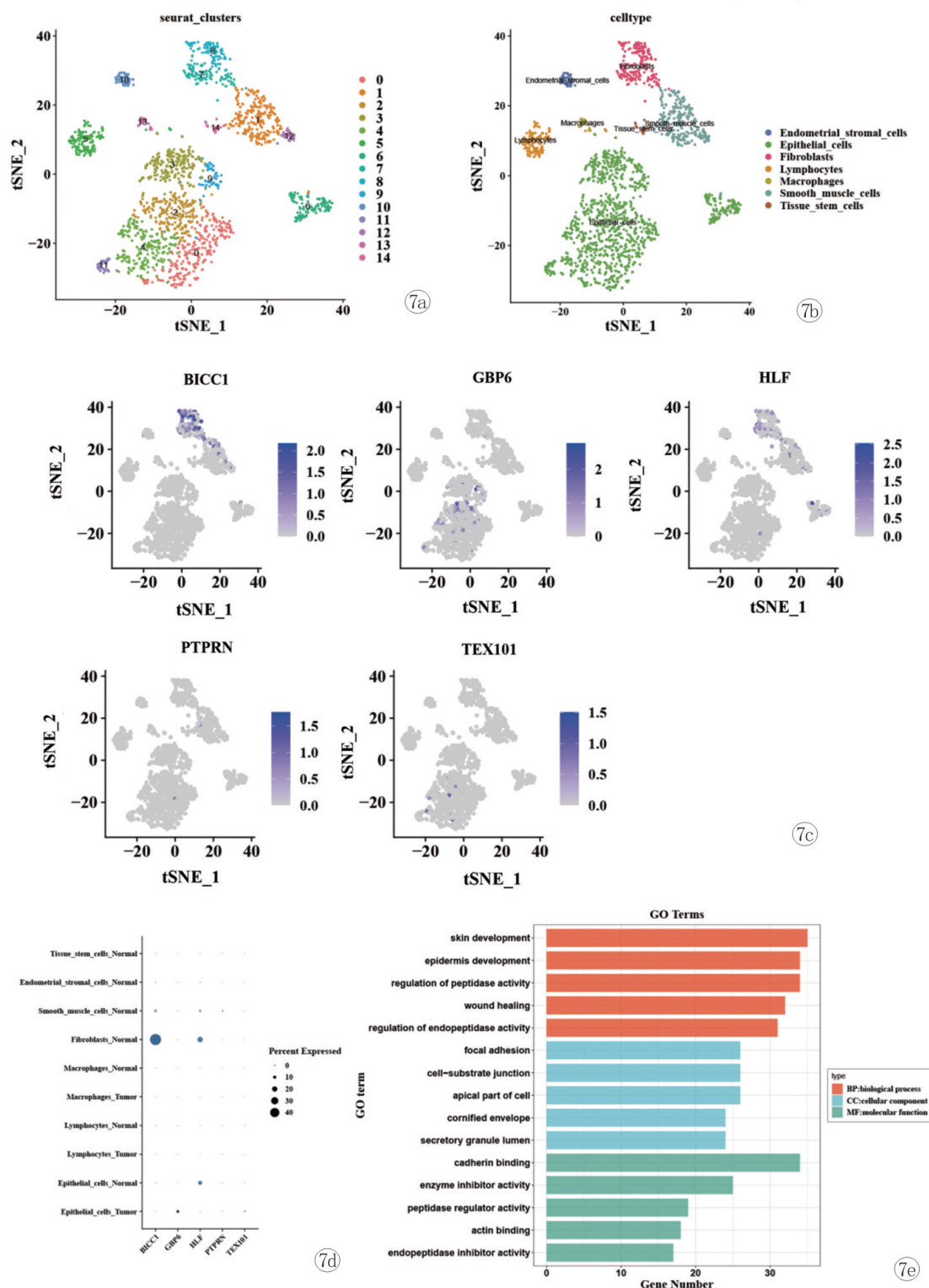


图 7 单细胞转录组图谱鉴定上皮细胞为关键细胞类型 a:质量控制后细胞分布图;b:细胞聚类与注释结果;c:预后基因的表达分布;d:预后基因表达量的组间比较;e:上皮细胞类型的差异表达基因功能富集分析

2.8 RT-qPCR 实验验证核心预后基因 通过 RT-qPCR 对预后基因进行了验证,结果证实,与癌旁正

常组织相比,GBP6 ($P=0.0379$) 与 TEX101 ($P=0.0407$) 在癌细胞中表达显著上调,而 HLF ($P=$

0.0429) 表达下调(图 8a~c)。BICC1 与 PTPRN 的表达则未观察到显著差异(图 8d~e)。

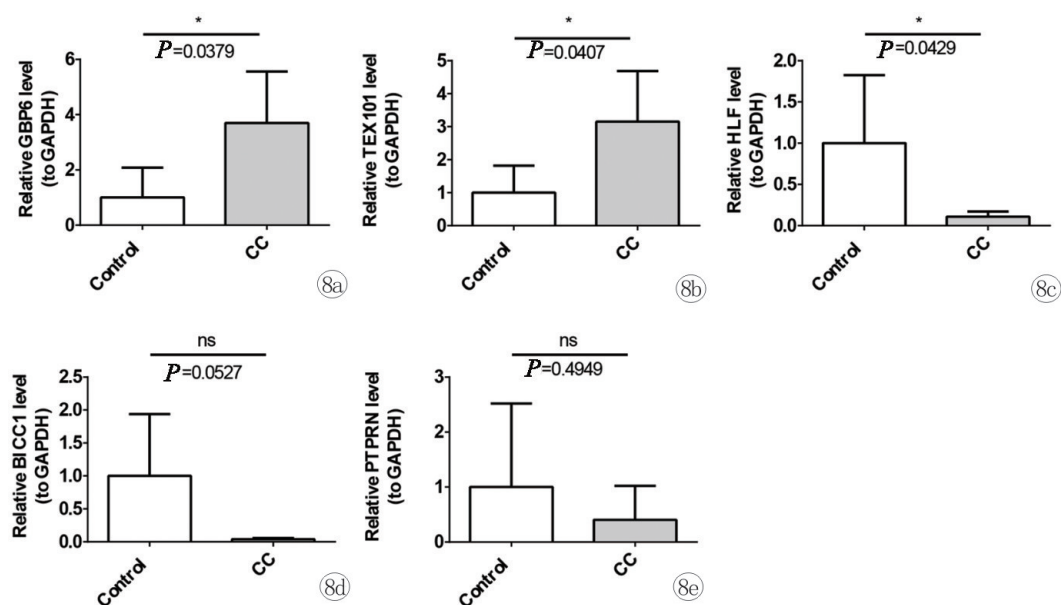


图8 预后基因在对照组和CC组的表达水平 a:与正常细胞相比,GBP6在癌细胞中表达显著上调, $P=0.0379$; b:与正常细胞相比,TEX101在癌细胞中表达显著上调, $P=0.0407$; c:与正常细胞相比,HLF在癌细胞中表达显著下调, $P=0.0429$; d:BICC1在正常细胞与癌细胞中表达无显著差异, $P=0.0527$; e:PTPRN在正常细胞与癌细胞中表达无显著差异, $P=0.4949$

3 讨论

本研究通过整合多组学数据与孟德尔随机化分析,构建了宫颈癌中线粒体与程序性细胞死亡调控网络,并鉴定出一个由五个基因(GBP6、BICC1、PTPRN、TEX101、HLF)组成的预后模型。该模型在1年、2年和3年生存预测中均展现出良好的判别效能($AUC > 0.78$),且在单细胞转录组分析与RT-qPCR验证中均显示出基因表达与CC状态的明确关联,提示其具备较高的临床转化潜力。

功能富集分析显示,候选基因显著富集于“表皮发育”与“细胞因子-受体相互作用”通路,表明线粒体-PCD网络的失调可能通过双重机制驱动CC进展。一方面,线粒体功能障碍及其介导的PCD紊乱直接破坏宫颈上皮细胞的分化稳态与结构完整性,为恶性转化提供细胞内在基础;另一方面,细胞因子网络的重塑促进肿瘤微环境的改变,协调免疫逃逸与炎症反应,进而推动疾病进展。单细胞转录组分析进一步揭示,这五个预后基因的表达失调主要集中于上皮细胞,且其在癌组织与正常组织间的表达差异最为显著。结合CC作为上皮源性肿瘤的病理特征,该结果强化了这些基因在宫颈上皮恶性转化中的核心地位。

孟德尔随机化分析为基因与CC之间的因果关系提供了遗传学证据:GBP6与BICC1被确认为风险因素,TEX101与HLF则发挥保护作用。GBP6作为一种鸟苷酸结合蛋白,已知参与抗病毒免疫应

答^[18]。本研究发现GBP6的高表达可能通过诱导类似病毒性炎症反应的机制从而促进肿瘤进展。BICC1作为一种RNA结合蛋白,在多种肿瘤中被报道可促进细胞增殖^[19]。本研究分析BICC1可能通过调控与线粒体功能或PCD相关的mRNA的稳定性与翻译影响细胞的程序性死亡形式。TEX101传统上被视为生殖细胞特异性表达蛋白,可能涉及维持细胞膜信号转导的保真度^[20]。转录因子HLF作为昼夜节律调控因子,其保护作用提示昼夜节律紊乱可能是CC的一个潜在风险因素^[21]。HLF的下调可能扰乱细胞的代谢途径及细胞周期调控,进而增加基因组不稳定性。PTPRN在单变量分析中显示与CC存在关联,但在多变量孟德尔随机化分析中其直接效应不显著,表明其可能通过协同作用参与CC的发生发展。

这五个基因的组合在预测中表现出优于单一基因的效能,提示它们可能作为功能模块协同参与CC的发生与发展。结合单细胞分析中上皮细胞的特异性表达模式,这些基因可能共同构成了一个“上皮细胞-线粒体-PCD”调控轴,在CC的启动与演进中发挥枢纽作用。

本研究也存在一些局限性:其一,研究结论主要基于生物信息学分析和初步的RT-qPCR验证,缺乏在细胞或动物模型中的功能实验证据。其二,用于构建和验证模型的临床样本量有限,尤其是本研究RT-qPCR验证的样本量较小,可能影响统计效

能和结论的普适性。其三,尽管孟德尔随机化分析提示了基因与疾病间的潜在因果关系,但仍需警惕残留混杂因素和水平多效性可能带来的偏倚。其四,本研究构建的预后模型尚未与现有的临床分期、HPV 分型等成熟指标进行系统的整合与比较,其增量临床价值有待进一步评估。

综上,本研究不仅识别了一组具有因果支持的新型预后标志物,还从系统生物学角度提出了“以上皮细胞为核心的线粒体-PCD 网络失调”模型,为理解 CC 发生机制提供了超越 HPV 感染的新视角。未来需进一步探索各基因在 PCD 中的具体作用机制并探索其作为治疗靶点的潜力,从而推动该预后模型向临床实践转化。

【参考文献】

- [1] 李钦钦,姚丽,王亭舒,等. 宫颈癌患者性健康研究进展的可视化分析[J]. 中国妇幼保健,2026,41(2):384-388.
- [2] Fangfang X, Jiacheng S, Shaohua X. Integrated bioinformatical analysis identifies gimap4 as an immune-related prognostic biomarker associated with remodeling in cervical cancer tumor microenvironment[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology,2021,9(1):637400.
- [3] Wenke Y, Yanwei L, Huafeng S, et al. A 5-year survival status prognosis of nonmetastatic cervical cancer patients through machine learning algorithms[J]. Cancer Medicine,2022,12(6):6867-6876.
- [4] Madhura K, Marie JH. Programmed cell death in unicellular versus multicellular organisms[J]. Annual Review of Genetics,2023,57(1):435-459.
- [5] Yifan Y, Mingyue F, Na L, et al. Identification of immune infiltration and cuproptosis-related subgroups in Crohn's disease[J]. Frontiers in Immunology,2022,13(1):1074271.
- [6] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2021,22(4):266-282.
- [7] Kumar KM, Ranjan SM, Prasad BB, et al. The lysosome as an imperative regulator of autophagy and cell death. [J]. Cellular and Molecular Life Sciences,2021,78(23):7435-7449.
- [8] Rosa V, Maria AM, Paola M. Microtubule-based mitochondrial dynamics as a valuable therapeutic target in cancer[J]. Cancers,2021,13(22):5812.
- [9] Gross A. BCL-2 family proteins as regulators of mitochondria metabolism[J]. BBA-Bioenergetics,2016,1857(8):1243-1246.
- [10] Hongji W, Chaowen Z, Mengnan L, et al. Antimicrobial peptides mediate apoptosis by changing mitochondrial membrane permeability[J]. International Journal of Molecular Sciences,2022,23(21):12732.
- [11] Birkinshaw WR, Czabotar EP. The BCL-2 family of proteins and mitochondrial outer membrane permeabilisation[J]. Seminars in Cell and Developmental Biology,2017,72(1):152-162.
- [12] Pauline A, Christophe C, Edecio C, et al. Mitochondria as a cellular hub in infection and inflammation[J]. International Journal of Molecular Sciences,2021,22(21):11338.
- [13] Jin Y, Yu-Ling X, Xian-Ran H, et al. Aesculetin-induced apoptosis through a ROS-mediated mitochondrial dysfunction pathway in human cervical cancer cells[J]. Journal of Asian Natural Products Research,2010,12(3):185-193.
- [14] Fei FG, Hua JQ, et al. Trichomonas vaginalis induces apoptosis via ROS and ER stress response through ER-mitochondria crosstalk in SiHa cells[J]. Parasites & Vectors,2021,14(1):603.
- [15] Faze AR, Ahmed AH, Atawy EAM, et al. Mitochondrial dysfunction route as a possible biomarker and therapy target for human cancer. [J]. Biomedical Journal,2024,48(1):100714.
- [16] Wu SB, Wu YT, Wu TP, et al. Role of AMPK-mediated adaptive responses in human cells with mitochondrial dysfunction to oxidative stress[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2014, 1840(4):1331-1344.
- [17] Pandey S, Anang V, Schumacher MM. Mitochondria driven innate immune signaling and inflammation in cancer growth, immune evasion, and therapeutic resistance[J]. International Review of Cell and Molecular Biology,2024,386(1):223-247.
- [18] Felix K, Akinori U, Anne S, et al. Morphological and molecular patterns of polymyositis with mitochondrial pathology and inclusion body myositis. [J]. Neurology,2022,99(20):e2212-e2222.
- [19] Chongbiao H, Hui L, Yang X, et al. BICC1 drives pancreatic cancer progression by inducing VEGF-independent angiogenesis[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy,2023,8(1):271.
- [20] Joshua BW, Marcin WB, Rounge T, et al. A Role of the TEX101 interactome in the common aetiology behind male subfertility and testicular germ cell tumor[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12(1):892043.
- [21] Chen J, Liu A, Lin Z, et al. Downregulation of the circadian rhythm regulator HLF promotes multiple-organ distant metastases in non-small cell lung cancer through PPAR/NF- κ b signaling[J]. Cancer Letters,2020,482(1):56-71.

(收稿日期:2026-01-12;修回日期:2026-03-18)

(本文编辑:彭 羽)