·肿瘤专栏·

# 宫颈癌患者 FBXO22 表达与 HPV 基因型和病理组织检查结果的相关性分析

黄新瑞，高福贤，王春晓，白 雪，徐燕燕
（河北省沧州市人民医院妇科，河北 沧州 061002）

［摘要］ **目的** 探究宫颈癌患者 F-box only protein 22（FBXO22）表达与人乳头瘤病毒（human papilloma virus，HPV）基因型和病理组织检查结果的相关性。**方法** 选择宫颈癌患者 108 例，进行 HPV 检验，并对其进行 HPV 基因分型，免疫组织化学检测 FBXO22 蛋白表达情况，Spearman 秩相关分析评价指标间相关性。运用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线评估诊断效能。**结果** 高危型 HPV 患者 FBXO22 阳性表达率为 91.67%，低危型 HPV 患者 FBXO22 阳性表达率为 69.44%，高危型 HPV 组 FBXO22 阳性表达率高于低危型 HPV 组（$P<0.05$）。随着鳞癌Ⅰ期到Ⅳ期增加，FBXO22 阳性表达率随之增加（$P<0.05$），随着分化程度增加，FBXO22 阳性表达率随之减少（$P<0.05$）。高危型和低危型 HPV 感染与 FBXO22 蛋白水平呈现正相关（$r=0.859$、0.704，$P=0.005$、0.009）。分化程度和临床分期与 FBXO22 蛋白水平均呈现正相关（$r=0.884$、0.873，$P=0.002$、0.003）。ROC 曲线分析结果显示 FBXO22 蛋白联合 hrHPV DNA 检的特异度和 AUC 面积分别为 89.23%和0.823，明显高于单独指标检测（$P<0.001$）。**结论** 宫颈癌患者 FBXO22 表达与高危型 HPV 感染密切相关，并且可反映宫颈癌患者的分化程度和临床分期。FBXO22 与高危型 HPV 两者联合检测用于早期防治宫颈癌具有重要意义。

［关键词］ 宫颈肿瘤；FBXO22；乳头状瘤病毒科 doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2024.03.009
［中图分类号］ R737.33 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1007-3205(2024)03-0303-05

## Correlation analysis of FBXO22 expression with HPV genotype and histopathologic findings in patients with cervical cancer

HUANG Xin-rui, GAO Fu-xian, WANG Chun-xiao, BAI Xue, XU Yan-yan
(*Department of Gynecology, Cangzhou People's Hospital, Hebei Province, Cangzhou* 061002, *China*)

［**Abstract**］ **Objective** To explore the correlation between the expression of F-box only protein 22 (FBXO22) and human papilloma virus (HPV) genotypes and pathological findings in patients with cervical cancer. **Methods** A total of 108 patients with cervical cancer were selected for HPV test, and HPV genotyping was performed. The expression of FBXO22 protein was detected by immunohistochemistry, and correlation among indicators was evaluated by Spearman rank correlation analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic performance. **Results** The positive expression rate of FBXO22 was 91.67% in high-risk HPV patients and 69.44% in low-risk HPV patients. The positive expression rate of FBXO22 in the high-risk HPV group was higher than that in the low-risk HPV group ($P<0.05$). With an increase in the number of stages Ⅰ to Ⅳ of squamous cell carcinoma, the positive expression rate of FBXO22 also increased ($P<0.05$). With the increase in the degree of differentiation, the positive expression rate of FBXO22 decreased ($P<0.05$). There was a positive correlation between high-risk and low-risk HPV infection and FBXO22 protein levels

［收稿日期］2023－03－09
［基金项目］河北省医学科学研究课题计划（20232092）
［作者简介］黄新瑞（1986－），女，河北沧州人，河北省沧州市人民医院主管护师，医学学士，从事妇科疾病护理研究。

($r=0.859$, $0.704$, $P=0.005$, $0.009$). The degree of differentiation and clinical stage were positively correlated with FBXO22 protein levels ($r=0.884$, $0.873$, $P=0.002$, $0.003$). The ROC curve analysis results showed that the specificity and the area under the ROC curve (AUC) of FBXO22 protein combined with hrHPV DNA detection were 89.23% and 0.823%, respectively, which were significantly higher than those detected by each indicator alone ($P<0.001$). **Conclusion** The expression of FBXO22 in cervical cancer patients is closely related to high-risk HPV infection, and also reflects the differentiation degree and clinical stage of cervical cancer patients. The combined detection of FBXO22 and high-risk HPV is of great significance for the early prevention and treatment of cervical cancer.

[**Key words**] uterine cervical neoplasms; FBXO22; papillomaviridae

宫颈癌是发生于宫颈阴道部和宫颈管内被覆上皮的妇科恶性肿瘤,宫颈癌的发病率仅次于乳腺癌,并且逐年上升[1-2]。目前,人乳头状瘤病毒(human papilloma virus,HPV)检查是筛查宫颈癌的主要手段,但特异度相对较低,具有一定局限性,仍需寻找诊断效能更高的新的筛查策略[3]。高危型 HPV 主要通过基因组中 E6 和 E7 癌基因诱导感染细胞进行恶性转化,而 E7 蛋白又是主要致癌蛋白,通过结合视网膜母细胞瘤蛋白,使其泛素化降解,从而促进宫颈癌的发生发展[4-5]。泛素化是一种由激活酶 E1、结合酶 E2 和连接酶 E3 构成的酶促级联反应。F-box 蛋白家族是连接酶 E3 的主要部分,通过蛋白-蛋白互作基序与底物结合,确定底物特异度[6]。F-box only protein 22(FBXO22)作为 F-box 蛋白家族一员在多种肿瘤的发生与发展中发挥促进肿瘤细胞增殖等作用,具有重要研究意义[7-8]。研究[9]显示,FBXO22 通过靶向 p57Kip2 的泛素化和降解促进宫颈癌进展,提示 FBXO22 在宫颈癌诊疗中具有潜在临床价值,因此,为发掘新的 HPV 感染状态新型潜在标志物,本研究深入分析 FBXO22 表达与宫颈癌患者 HPV 高危基因型和病理组织检查结果的相关性,现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 12 月—2022 年 12 月我院收治的宫颈癌患者 108 例为研究对象,年龄 28～76 岁,平均(48.93±3.31)岁。其中鳞癌 82 例、腺癌 26 例,鳞癌中低分化 26 例、中分化 41 例、高分化 15 例,临床分期Ⅰ期 20 例、Ⅱ期 36 例、Ⅲ期 27 例、Ⅳ期 25 例。纳入标准:①宫颈癌经阴道镜或子宫颈活组织检查证确诊;符合《子宫颈癌诊断与治疗指南(2021 年版)》[10];②检查前未行放化疗等治疗;③均存在 HPV 感染;④临床资料完整;⑤知情同意,签署知情同意书。排除标准:①妊娠期或者哺乳期妇女;②近期内使用过性激素者;③宫颈上皮内瘤变或生殖道炎症;④合并传染性疾病;⑤不同意参与本研究。

本研究经医院医学伦理委员会审核批准 K2022-批件-027(6.28)。

1.2 病理组织检查方法 手术取宫颈癌组织,对癌组织标本固定、包埋、浸蜡,将其切片为 5 μm 薄片,进行 HE 染色,采用光学显微镜进行检查,根据组织标本表现将其分为宫颈癌鳞状细胞癌和腺癌。

1.3 HPV 检测 采用 PCR-反向点杂交法 HPV 基因分型检测试剂盒(广州安必平医药科技股份有限公司),检测 28 个 HPV 基因型别:13 种低危型为 HPV6、11、40、42、43、44、54、61、81、83;15 种高危型为 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66。按照试剂盒说明说步骤进行操作。取出样本震荡混匀,12 000 r/min 离心 5 min,弃上清。加入 1 mL生理盐水至沉淀,震荡混匀,12 000 r/min离心 5 min,弃上清,加入 50 μL DNA 提取液,震荡混匀,100 ℃孵育 10 min,冷却至室温,12 000 r/min离心 3 min,留取上清用于后续 PCR 扩增、杂交、洗膜与显色,试验均设阴性、阳性对照作为质量控制,CC 和 PC 点同时显色才正常。检测结果阳性点为清晰可见的蓝色圆点,并根据膜条 HPV 分型分布图判定 HPV 型别。

1.4 免疫组织化学检测 FBXO22 蛋白表达 按标准商品化试剂盒操作,石蜡切片经常规脱蜡、水化、抗原修复。依次滴加过氧化酶阻断剂、血清、一抗、生物素标记二抗、加 DAB 显色剂显色,苏木素复染、脱水、透明、中性树胶封片,显微镜下观察染色情况。分别设置阴性对照和阳性对照。免疫组织化学检测结果阳性标准如下:每张切片至少观察 3 个以上的高倍视野。由 2 位独立的病理学家进行分析,结果确定以阳性细胞百分比和核下染色强度测定。最终阳性核染色细胞记为其次:阳性细胞百分比

(0～25%＝0,26%～50%＝1,51%～75%＝2,＞75%＝3),乘以染色强度(未染色＝0,浅黄色＝1,棕色＝2,深棕色＝3),(－)为0分;(＋)为1～3分;(＋＋)为4～6分;(＋＋＋)为7～9分。以(＋)、(＋＋)、(＋＋＋)定义为阳性表达。

1.5　统计学方法　应用SPSS 22.0统计软件分析数据。计量资料比较采用$t$检验;计数资料比较采用$\chi^2$检验;Spearman秩相关分析评价指标间相关性;运用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线评估诊断效能。$P<0.05$为差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　不同HPV基因型FBXO22蛋白表达情况　经HPV分型检测,宫颈癌患者为高危型HPV72例,低危型HPV36例,高危型HPV组FBXO22阳性表达率高于低危型HPV组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

**表1　不同HPV基因型FBXO22蛋白表达情况**

**Table 1　Expression of FBXO22 protein in different HPV genotypes**

(例数)

| 组别 | 例数 | FBXO22表达 | | 阳性率(%) |
|---|---|---|---|---|
| | | 阴性 | 阳性 | |
| 高危型HPV组 | 72 | 6 | 66 | 91.67 |
| 低危型HPV组 | 36 | 11 | 25 | 69.44 |
| $\chi^2$值 | | | | 10.631 |
| $P$值 | | | | ＜0.001 |

2.2　不同病理分型、临床分期间的FBXO22蛋白表达情况差异　鳞癌和腺癌患者的FBXO22阳性表达率比较差异无统计学意义($P>0.05$),随着鳞癌Ⅰ期到Ⅳ期增加,FBXO22阳性表达率随之增加,差异有统计学意义($P<0.05$),随着分化程度增加,FBXO22阳性表达率随之减少,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3　FBXO22蛋白表达与HPV感染在宫颈癌中的相关性　高危型和低危型HPV感染与FBXO22蛋白水平呈现正相关,差异有统计学意义($r=0.859$、$0.704$,$P=0.005$、$0.009$)。

2.4　FBXO22蛋白与宫颈癌病理参数相关性　分化程度和临床分期与FBXO22蛋白水平均呈现正相关性,差异有统计学意义($r=0.884$、$0.873$,$P=0.002$、$0.003$)。

2.5　FBXO22蛋白与hrHPV DNA检测的诊断效能　ROC曲线评估FBXO22蛋白与hrHPV DNA检测的诊断效能,结果显示FBXO22蛋白联合hrHPV DNA检的特异度和AUC面积分别为89.23%和0.823,明显高于单独指标($P<0.001$),见表3,图1。

**表2　不同病理分型、临床分期间的FBXO22蛋白表达情况比较**

**Table 2　Comparison of FBXO22 protein expression in different pathological subtypes and clinical stages**

(例数)

| 临床特征 | 例数 | FBXO22表达 | | 阳性率(%) | $\chi^2$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 阴性 | 阳性 | | | |
| 组织类型 | | | | | | |
| 鳞癌 | 82 | 7 | 75 | 91.46 | 0.212 | 0.645 |
| 腺癌 | 26 | 3 | 23 | 88.46 | | |
| 分期 | | | | | | |
| Ⅰ期 | 20 | 5 | 15 | 75.00 | | |
| Ⅱ期 | 31 | 3 | 28 | 90.32 | 8.150 | 0.043 |
| Ⅲ期 | 30 | 1 | 29 | 96.67 | | |
| Ⅳ期 | 27 | 1 | 26 | 96.30 | | |
| 分化程度 | | | | | | |
| 低分化 | 36 | 7 | 29 | 80.56 | | |
| 中分化 | 43 | 2 | 41 | 95.35 | 6.697 | 0.035 |
| 高分化 | 29 | 1 | 28 | 96.55 | | |

**表3　FBXO22蛋白与hrHPV DNA检测的诊断效能**

**Table 3　Diagnostic performance of FBXO22 protein and hrHPV DNA test**

| 指标 | 敏感度(%) | 特异度(%) | AUC面积 | 95%*CI* |
|---|---|---|---|---|
| FBXO22 | 80.34 | 67.63 | 0.701 | 0.651～0.776 |
| hrHPV DNA | 100.00 | 53.26 | 0.763 | 0.687～0.816 |
| FBXO22＋hrHPV DNA | 100.00 | 89.63 | 0.823 | 0.731～0.863 |
| $Z$值 | | | | 1.621 |
| $P$值 | | | | ＜0.001 |

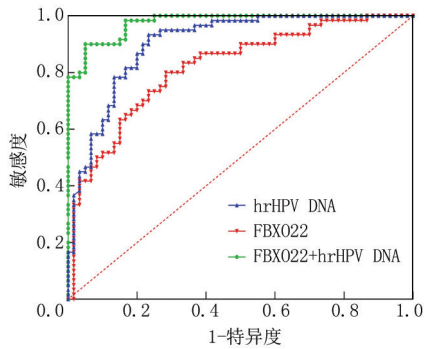



**图1 FBXO22蛋白、hrHPV DNA及其联合应用检测诊断的ROC曲线**

**Figure 1 ROC curves of FBXO22 protein and hrHPV DNA detected alone and in combination in the diagnosis**

## 3 讨 论

宫颈癌是引起全世界妇女癌症相关病死率的主要原因之一，对妇女健康产生严重威胁，随着HPV疫苗的推广和宫颈癌筛查的广泛应用，在过去的30年里发病率逐渐下降，宫颈癌病死率正在缓慢下降，但在许多发展中国家，宫颈癌仍然是第二大常见癌症和主要原因[2,11]。因此，采用有效的筛查策略对早期诊治宫颈癌显得极为迫切。目前已证实，HR-HPV持续感染是宫颈癌发生的必要因素，近年来，HPV检验已成为宫颈癌筛查的主要策略，目前已证实，感染HPV会影响黏膜鳞状上皮细胞增生促进宫颈癌的发生[12-13]，但当前临床仍未证实HPV对宫颈癌病变程度是否有评价作用，且特异度相对较低，具有一定局限性。因此，还需要挖掘其他有效标志物。

宫颈癌发生是一个多步骤和多因素参与的过程，然而，宫颈癌发生和发展的机制尚未被充分阐明，进一步研究宫颈癌发生的详细机制，对于寻找宫颈癌的潜在诊断和治疗靶点具有重要意义。泛素蛋白水解系统（ubiquitin-proteasome system，UPS）通过一种被称为泛素化的蛋白质翻译后修饰机制调节蛋白质降解。UPS参与调节基因组稳定性和信号通路的细胞内蛋白的降解，以调节细胞功能，包括细胞增殖和凋亡[14-15]。其中F-box蛋白家族是其主要部分，不断有证据表明F-box蛋白参与肿瘤发生、进展、转移及耐药性过程。

FBXO22是F-box protein(FBP)亚家族成员之一，是UPS中SCF E3泛素连接酶的必需亚基[9,16]。FBXO22被证明促进HCC细胞增殖，迁移和侵袭，促进其体内肿瘤生长[17]。上调FBXO22可促进细胞增殖和增殖乳腺癌细胞的集落形成[18]。FBXO22过表达促进非小细胞肺癌（non-small-cell-lung-cancer，NSCLC）[19]细胞生长。同样，FBXO22也被报道增强结直肠癌的发展[20]。此外，FBXO22增强了黑素瘤细胞[21]的迁移和侵袭能力以及血管生成。最新研究[9]显示，FBXO22通过靶向p57Kip2的泛素化和降解促进宫颈癌进展。由此可见，目前已被证实参与包括宫颈癌之内的多种肿瘤的发生发展，但其在宫颈癌中的临床意义尚不明确。鉴于此，开展本研究拟阐明FBXO22表达与HPV基因型和病理组织检查结果的相关性。本研究对宫颈组织中FBXO22蛋白进行了免疫组织化学检测，并分析了高危型和低危型HPV的阳性表达率差异，显示高危型HPV患者FBXO22阳性表达率为91.67%，明显高于低危型HPV患者阳性表达率的69.44%（$P<0.001$）。进一步运用Spearman秩相关分析评价FBXO22与HPV分型间相关性，结果显示HPV感染与FBXO22蛋白水平均呈较好的相关性，Spearman相关系数$r$值分别为0.859和0.804（$P<0.001$），提示FBXO22与HPV分型均有存在相关关系，且HRHPV与FBXO22蛋白关系更为密切，推测高危型HPV可能具有调控FBXO22作用。

病理组织学检查主要通过直观观察病灶组织细胞的结构与状态而判定病变情况，具有标本采集方便、涂片表现清晰等优点，目前，病理组织检查是诊断宫颈癌金标准，对宫颈癌均有良好的诊断作用[22-23]。本研究显示FBXO22蛋白表达与宫颈癌病理检查结果具有直接相关性，宫颈癌分期越晚，恶性程度越高，FBXO22蛋白阳性表达率则越高，可以反映恶性程度。基于上述关于FBXO22蛋白与HPV及病理结果的密切相关性，笔者推测其具有一定的诊断价值，因而，本研究继续运用ROC曲线分析其与HRHPV联合检测的诊断效能，结果显示，FBXO22蛋白联合hrHPV DNA检测的特异度和AUC面积分别为89.23%和0.823，明显高于单个指标检测的诊断效能。提示FBXO22蛋白联合hrHPV DNA检测可以弥补hrHPV DNA检测特异度不足等缺点，具有较高的诊断价值。

综上所述，宫颈癌患者FBXO22表达与高危型HPV感染密切相关，并且可反映宫颈癌患者的分化程度和临床分期。FBXO22与高危型HPV两者联合检测用于诊治宫颈癌具有重要意义。但本研究仍有几点不足，一是未继续深入研究FBXO22表达与高危型HPV中何种型别HPV的相关性最为密切，二是纳入的样本量仍较少，研究结果可能存在偏倚，三是没有纳入宫颈癌以外的宫颈病变患者，因而并不清楚其FBXO22表达情况在鉴别宫颈病变和宫

颈癌中的临床价值，在今后工作中应针对上述三点进行更深入的研究，以得到更确切的结论。

**[参考文献]**


[1] 李道娟，师金，靳晶，等.宫颈癌的流行病学趋势[J].中华肿瘤杂志，2021，43(9)：912－916.

[2] Buskwofie A，David-West G，Clare CA. A review of cervical cancer：incidence and disparities[J]. J Natl Med Assoc，2020，112(2)：229－232.

[3] 梁琳，万晓春，危平，等.宫颈鳞状上皮 FoxM1 及 Cdc25B 细胞核内蛋白水平与高危型 HPV 感染的相关性研究[J].中国癌症杂志，2020，30(8)：570－576.

[4] Song Y，Wu X，Xu Y，et al. HPV E7 inhibits cell pyroptosis by promoting TRIM21-mediated degradation and ubiquitination of the IFI16 inflammasome[J]. Int J Biol Sci，2020，16(15)：2924－2937.

[5] Liu S，Song L，Yao H，et al. HPV16 E6/E7 stabilize PGK1 protein by reducing its poly-ubiquitination in cervical cancer [J]. Cell Biol Int，2022，46(3)：370－380.

[6] Horn-Ghetko D，Krist DT，Prabu JR，et al. Ubiquitin ligation to F-box protein targets by SCF-RBR E3-E3 super-assembly [J]. Nature，2021，590(7847)：671－676.

[7] De S，Holvey-Bates EG，Mahen K，et al. The ubiquitin E3 ligase FBXO22 degrades PD-L1 and sensitizes cancer cells to DNA damage[J]. Proc Natl Acad Sci U S A，2021，118(47)：e2112674118.

[8] Ge MK，Zhang N，Xia L，et al. FBXO22 degrades nuclear PTEN to promote tumorigenesis[J]. Nat Commun，2020，11(1)：1720.

[9] Lin M，Zhang J，Bouamar H，et al. Fbxo22 promotes cervical cancer progression via targeting p57Kip2 for ubiquitination and degradation[J]. Cell Death Dis，2022，13(9)：805.

[10] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.子宫颈癌诊断与治疗指南(2021 年版)[J].中国癌症杂志，2021，31(6)：16.

[11] 王瑾瑶，张年萍，白志强，等.1993－2017 年中国宫颈癌发病率和病死率长期趋势的年龄－时期－队列模型分析[J].中国全科医学，2022，25(13)：1564－1568.

[12] 袁书凝，钱程，邢燕.人乳头状瘤病毒(HPV)基因整合与宫颈病变[J].中国组织化学与细胞化学杂志，2021，30(5)：481－487.

[13] 李贺同，任晶晶，王文豪，等.雌激素及其受体协同 HPV 在宫颈癌肿瘤微环境中作用的研究进展[J].基础医学与临床，2022，42(9)：1438－1442.

[14] Cheng J，Lin M，Chu M，et al. Emerging role of FBXO22 in carcinogenesis[J]. Cell Death Discov，2020，6：66.

[15] Wu L，Yu K，Chen K，et al. Fbxo45 facilitates pancreatic carcinoma progression by targeting USP49 for ubiquitination and degradation[J]. Cell Death Dis，2022，13(3)：231.

[16] De S，Holvey-Bates EG，Mahen K，et al. The ubiquitin E3 ligase FBXO22 degrades PD-L1 and sensitizes cancer cells to DNA damage[J]. Proc Natl Acad Sci U S A，2021，118(47)：e2112674118.

[17] Zhang L，Chen J，Ning D，et al. FBXO22 promotes the development of hepatocellular carcinoma by regulating the ubiquitination and degradation of p21[J].J Exp Clin Cancer Res，2019，38(1)：101.

[18] Li S，He J，Liao X，et al. Fbxo22 inhibits metastasis in triple-negative breast cancer through ubiquitin modification of KDM5A and regulation of H3K4me3 demethylation[J]. Cell Biol Toxicol，2023，39(4)：1641－1655.

[19] Lignitto L，LeBoeuf SE，Homer H，et al. Nrf2 activation promotes lung cancer metastasis by inhibiting the degradation of bach1[J]. Cell，2019，178(2)：316－329.

[20] Ge MK，Zhang N，Xia L，et al. FBXO22 degrades nuclear PTEN to promote tumorigenesis[J]. Nat Commun，2020，11(1)：1720.

[21] Zheng Y，Chen H，Zhao Y，et al. Knockdown of FBXO22 inhibits melanoma cell migration，invasion and angiogenesis via the HIF-1alpha/ VEGF pathway[J]. Invest New Drugs，2020，38(1)：20－28.

[22] 龙玉惠，杨娇娥.人乳头瘤病毒 DNA 分型检测宫颈液基薄层细胞学检查及阴道镜活检组织病理学检查在宫颈癌筛查中的应用价值[J].中国妇幼保健，2021，36(10)：2419－2421.

[23] 徐红，张静.美国国立综合癌症网络《2020 年宫颈癌临床实践指南》病理内容更新解读[J].中华病理学杂志，2021，50(1)：9－13.


(本文编辑：何祯)