

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0157

文章编号 1671-8852(2026)03-0335-08

RNASEH2A 低表达预示宫颈癌不良预后的 多队列验证及通路机制研究

叶澳庆^{1,2,3} 方世杰^{1,2} 冯家梁^{1,2} 杨慧^{1,2,3,4} 刘羽^{1,2,3,4}

¹武汉大学中南医院放化疗科, ²湖北省肿瘤生物学行为重点实验室,

³湖北省肿瘤医学临床研究中心, ⁴湖北省肿瘤放射治疗质量控制中心 湖北 武汉 430071

摘要 目的:探讨核糖核酸酶 H2 亚基 A(RNASEH2A)在宫颈癌中的表达及其临床预后价值。方法:整合 TCGA 数据库宫颈癌转录组数据及临床信息,采用 Kaplan-Meier 法分析 RNASEH2A 表达与生存预后的相关性;通过组织芯片(TMA)免疫组化检测 127 例宫颈癌标本中 RNASEH2A 蛋白表达,结合临床病理参数进行多因素 Cox 回归分析;基于 TCGA 数据库筛选与 RNASEH2A 相关差异基因,利用富集分析探究相关信号通路。结果:TCGA 队列($n=273$)与 TMA 队列($n=127$)均显示 RNASEH2A 高表达患者总生存期(OS)显著延长(TCGA: $HR=0.57$, $P=0.0015$; TMA: $HR=0.50$, $P=0.012$)。多因素分析证实 RNASEH2A 低表达是独立不良预后因素($HR=0.47$, $P=0.018$),且与临床分期($P=0.02$)、患者生存状态显著相关($P=0.038$)。富集分析提示 RNASEH2A 相关基因主要富集于细胞周期调控、DNA 损伤修复及细胞骨架重组通路。结论:RNASEH2A 低表达可作为宫颈癌不良预后的生物标志物,其机制可能与调控细胞周期进程及 DNA 修复功能失调相关。

关键词 宫颈癌;RNASEH2A;预后;TCGA 数据库;组织芯片

中图分类号 R739.9

文献标志码 A

Low RNASEH2A expression predicts poor prognosis in cervical cancer: Multi-cohort validation and pathway mechanism investigation

YE Aoqing^{1,2,3}, FANG Shijie^{1,2}, FENG Jialiang^{1,2}, YANG Hui^{1,2,3,4}, LIU Yu^{1,2,3,4}

¹Department of Radiation and Medical Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University; ²Hubei Key Laboratory of Tumor Biological Behaviors; ³Hubei Cancer Clinical Study Center; ⁴Hubei Cancer Radiation Therapy Quality Control Center, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the expression of Ribonuclease H2 Subunit A (RNASEH2A) in cervical cancer and its clinical prognostic value. **Methods:** Transcriptomic data and clinical information from the TCGA database were integrated to analyze the correlation between RNASEH2A expression and survival prognosis using the Kaplan-Meier method. RNASEH2A protein expression was detected via immunohistochemistry (IHC) on tissue microarrays (TMA) in 127 cervical cancer specimens. Multivariate Cox regression analysis was performed in combination with clinicopathological parameters.

课题来源:国家自然科学基金项目(编号:8217103238);武汉大学中南医院医学科技创新平台建设支撑项目(编号:PTXM2023038);湖北省自然科学基金项目(编号:2023AFB716)。

作者简介:叶澳庆,男,1999—,医学硕士,主要从事恶性肿瘤相关临床及基础研究,E-mail:aoqing_je@163.com;方世杰,男,2004—,主要从事恶性肿瘤相关基础研究,E-mail:fangshijie04@163.com;叶澳庆、方世杰为本文共同第一作者。

通信作者:刘羽,E-mail:liuyu97@whu.edu.cn;杨慧,E-mail:huiyangwhu@whu.edu.cn。

Co-expressed genes of RNASEH2A were screened based on TCGA data, and pathway enrichment analysis was conducted using gene enrichment analysis. **Results:** Both the TCGA cohort ($n=273$) and TMA cohort ($n=127$) demonstrated that patients with high RNASEH2A expression had significantly prolonged overall survival (OS) (TCGA: $HR=0.57$, $P=0.0015$; TMA: $HR=0.50$, $P=0.012$). Multivariate analysis confirmed that low RNASEH2A expression was an independent poor prognostic factor ($HR=0.47$, $P=0.018$) and significantly associated with clinical stage ($P=0.02$) and survival status ($P=0.038$). Enrichment analysis revealed that RNASEH2A-related genes were primarily enriched in pathways regulating the cell cycle, DNA damage repair, and cytoskeletal reorganization. **Conclusion:** Low RNASEH2A expression may serve as a biomarker for poor prognosis in cervical cancer, with its mechanism potentially related to dysregulated cell cycle progression and dysfunctional DNA repair.

Key Words Cervical Cancer; RNASEH2A; Prognosis; TCGA Database; Tissue Microarray

宫颈癌是全球女性生殖系统恶性肿瘤之首^[1],在中国,宫颈癌的发病率和死亡率仍处于较高水平。最新统计数据显示中国宫颈癌的新发病例数约为 11.93 万例,死亡病例数约为 3.72 万例^[2]。尽管 HPV 疫苗的推广在一定程度上降低了宫颈癌的发病率^[3],但患者的 5 年生存率改善有限^[4]。因此,迫切需要进一步研究宫颈癌的分子标志物,以便为患者提供更有效的预后评估和治疗策略。

核糖核酸酶 H2 亚基 A (RNASEH2A) 是核糖核酸酶 (RNase) H2 复合体的催化亚基,该复合体在细胞中主要负责降解 RNA-DNA 杂交结构中的 RNA,维持基因组稳定性^[5]。RNASEH2A 在多种生物学过程中发挥重要作用,包括去除冈崎片段 RNA 引物、修复 DNA 损伤以及调控转录过程^[6]。Aicardi-Goutières 综合征 (AGS) 是一种罕见的常染色体隐性遗传性神经系统疾病,表现为进行性小头畸形、精神运动迟缓和类似宫内病毒感染的症状^[7-9]。研究^[10-11]表明,RNASEH2A 的突变与 AGS 密切相关。近年来,RNASEH2A 在恶性肿瘤中的作用也逐渐受到关注。在肝细胞癌中,RNASEH2A 的表达与患者预后不良相关,其通过调控上皮-间质转化过程促进肿瘤细胞的增殖和转移^[12]。在胶质瘤细胞中,RNASEH2A 表达的上调,增强了细胞对化疗药物奥沙利铂的抗性^[13]。此外,RNASEH2A 表达的下调可能通过激活细胞内的天然免疫反应通路 (cGAS-STING) 诱导炎症基因表达,从而促进肿瘤恶性进展^[14]。尽管这些研究提示 RNASEH2A 可能在肿瘤的发生和发展中发挥重要作用,但在宫颈癌中的作用和地位仍缺乏系统性报道。

癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 是由美国国家癌症研究所和美国国家人类

基因组研究所于 2006 年联合启动的项目,旨在通过基因组分析技术研究癌症中的基因组变化。本研究利用 TCGA 数据库挖掘宫颈癌患者肿瘤组织的基因表达谱,联合预后随访数据来分析 RNASEH2A 在宫颈癌中的表达及临床意义,为宫颈癌的发生、发展及预后提供新的线索和思路。

1 材料与方法

1.1 TCGA 数据库 从 TCGA 数据库中下载宫颈癌患者肿瘤组织的基因测序数据集 (RNAseq FPKM) 及预后随访数据集,其中 FPKM 为每千个碱基的转录每百万映射读取的碎片 (fragments per kilobase of exon model per million mapped fragments)。FPKM 值均经 $\log_2(x+0.001)$ 处理和标准化处理。预后随访数据包括总生存率 (overall survival, OS)、疾病特异性生存率 (disease specific survival, DSS)、无病生存率 (disease free survival, DFS) 和无进展生存率 (progression free survival, PFS)。使用 R 包 “survminer” 中的 surv_cutpoint 函数得出 RNASEH2A 表达数据的最佳断值,并对该截断值进行稳健性验证,将截断值上下浮动 10% 后,绘制生存曲线,接着 ggsurvplot 函数绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,使用 Log-rank 检验获得预后显著性。使用 R 包 “survival” 中的 coxph 函数建立 Cox 风险回归模型分析 RNASEH2A 的表达水平与宫颈癌患者 OS、DSS、DFS、PFS 的相关性。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。生物信息学分析使用 R (4.4.2) 进行。

1.2 组织芯片构建 本研究经武汉大学中南医院医学伦理委员会批准 (批准号:2014054),纳入的 127 例宫颈癌组织标本均来源于武汉大学中南医院

2004—2012年间宫颈癌患者术后完整切除的病理标本,所有组织标本皆经病理医师诊断证实为宫颈癌。纳入标准:入选病例皆未行术前辅助治疗,入选患者在我院病案室存有完整的临床资料,入选标本保存完整皆可进行免疫组织化学分析。如果患者有第二原发肿瘤或既往恶性疾病,则排除该患者。随访方式以电话随访为主,定期门诊复查记录为辅。随访时间从规范化治疗完成后开始至患者失访、死亡或最后一次随访时间(2012年1月31日)。

筛选入组的患者后,于我院病理科找出患者的蜡块及HE染色后的玻片标本,经由病理科医师阅片。根据常规HE染色的结果,显微镜下选定待观察区,并做好标记。经预制受体蜡块、供体蜡块取样、连续切片、贴片与烤片等过程后,在包埋完成的空白蜡块上构建孔径和孔间距均为1.5 mm的组织阵列蜡块。按病理科实验室常规方法制片,切成厚4 mm的组织微阵列。观察点阵分布均匀一致,蜡块无裂纹,载玻片上点阵无脱落。HE切片显示取样组织边缘锐利,无明显组织挤压和结构变形,所取组织微阵列符合研究要求。该部分由上海芯超公司协助进行组织芯片的制作。

1.3 免疫组织化学检测及结果的判定 通过预实验后确定RNASEH2A抗体(affinity, DF15877)稀释浓度在1:300时染色效果最佳,随后利用免疫组化通用SP试剂盒(北京中杉)进行免疫组织化学染色,具体操作方法依照说明书。免疫组织化学染色结果判定步骤如下:首先进行镜下观察,然后在显微镜下随机选择4~6个高倍镜视野($\times 400$ 倍)统计,计算这些视野内蛋白阳性表达的细胞数占细胞总数的百分比,以评估肿瘤细胞的强弱程度,并进行最终评分。具体评分标准如下:0分为阴性,1分为阳性细胞 $<10\%$,2分为 $11\% \sim 50\%$,3分为 $51\% \sim 75\%$,4分为 $\geq 76\%$ 。显色强度评分:0分为无色,1分为淡黄色,2分为棕黄色,3分为棕褐色(染色深浅需与背景着色相对比)。将阳性强度与表达显色强度相乘,得到计算结果。只有大于3分才被认为有免疫反应。阳性表达率与显色度相乘,计算结果,分为四类:0~1分代表表达阴性(-),2~4分代表弱表达(+),5~8分代表中度表达(++),9分或以上代表高表达(+++)。

1.4 富集分析 利用1.1所述TCGA数据库下载的数据,根据RNASEH2A表达水平确定宫颈癌患者排名,前25%的患者被确定为RNASEH2A高表达组,后25%为RNASEH2A低表达组,利用“lim-

ma”包分析宫颈癌中RNASEH2A高低表达患者的差异表达基因(differential expressed genes, DEGs),显著性标准设置为原始 $P < 0.05$ 且 $|\log_2 FC| > 0.5$ (FC为差异表达倍数)。为控制多重比较导致的假阳性率,采用Benjamini-Hochberg法对原始P值进行错误发现率(FDR)校正,校正后显著性阈值为 $q < 0.05$ 。本研究通过R包“clusterProfile”进行基因本体论(gene ontology, GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)信号通路分析。富集结果的显著性同样以FDR校正后 $q < 0.05$ 为标准。

1.5 统计学分析 芯片评分后,采用1.3所述方法,选择RNASEH2A表达的最佳截断值,根据该值将患者分为RNASEH2A高表达和低表达两组。接着,应用SPSS 26.0软件进行统计分析,组间分析采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。以单因素和多因素Cox比例风险模型分析并确定独立的预后因素。Graphpad prism 10.0用于作图。

2 结果

2.1 TCGA数据库中分析RNASEH2A对宫颈癌患者预后的影响 为了在基因水平探索RNASEH2A在宫颈癌中的表达及临床意义,本研究在TCGA数据库中对宫颈癌患者的基因表达谱和临床预后数据进行了相关性分析。采用1.1描述的方式,选取6.5869作为RNASEH2A表达的最佳截断值,273例患者中,RNASEH2A表达水平高于该值的患者定义为高表达组;反之则为低表达组。Kaplan-Meier生存曲线显示RNASEH2A低表达组的患者较高表达组的OS时间短($P < 0.01$)(图1)。

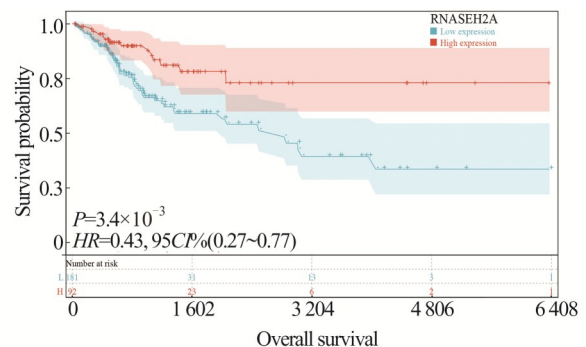


图1 基于TCGA数据库宫颈癌患者的生存曲线

随后将截断值上下浮动10%进行稳健性验证,生存曲线仍显著分层($P < 0.05$)(补充图S1和S2,手机扫描本文OSID二维码可见)。TCGA数据库中的

预后数据还包括DSS、DFS和PFS,进一步采用Cox风险回归模型分析RNASEH2A表达数据与宫颈癌患者OS、DSS、DFS和PFS的相关性,结果显示无论是OS、DSS或者PFS,RNASEH2A相对高表达患者的宫颈癌死亡及疾病复发风险皆显著低于低表达

患者(OS: $HR=0.57$, $P=0.0015$; DSS: $HR=0.61$, $P=0.01$; PFS: $HR=0.64$, $P=0.01$) (图2)。这些结果表明,RNASEH2A高表达的患者提示预后良好,RNASEH2A可能是潜在的宫颈癌预后生物标记物。

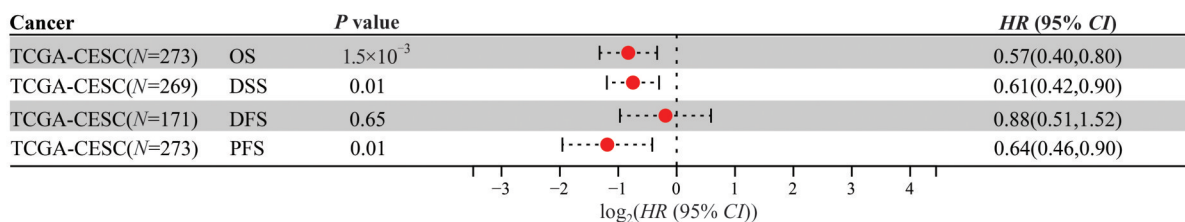


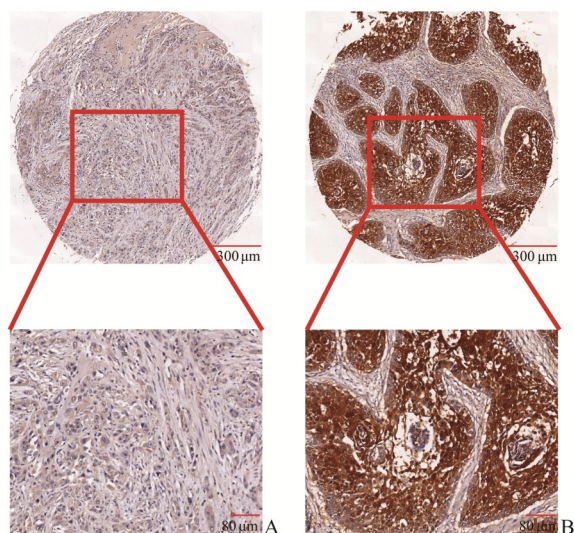
图2 基于TCGA数据库宫颈癌患者Cox风险回归分析

2.2 在宫颈癌组织芯片中分析RNASEH2A与宫颈癌预后的关系 TCGA数据库收录亚洲患者较少,且转录组表达情况与蛋白表达情况可能有差异。为进一步明确我国患者样本中RNASEH2A的蛋白表达水平与宫颈癌临床预后的关系,本中心纳入127例符合入排标准的宫颈癌组织构建组织芯片。在127例宫颈癌患者中,中位年龄为43岁(26~78岁),平均随访时间(从治疗开始到死亡或最后一次随访)为73个月(5~108个月);1年、3年和5年生存率分别为96.1%、81.9%和69.3%。

采用免疫组织化学方法检测患者宫颈癌组织中RNASEH2A的表达情况,从图3A和3B可见RNASEH2A在宫颈癌组织中表达主要定位于细胞核,亦可存在胞质染色的情况。通过对免疫组织化学结果的判定将RNASEH2A的表达水平量化,随后利用最大选择秩统计量来确定将连续变量转化为二元分类变量的最佳截断值。如图4A所示,通过最大选择秩统计分析,确定截断值为3.25,并根据该值将患者分为RNASEH2A表达低表达和高表达两组。

如表1所示,RNASEH2A表达与FIGO分期、末次生存状态显著相关($P<0.05$),但未观察到RNASEH2A表达与其他临床病理特征(如年龄、流产、绝经状态、肿瘤大小、分化程度、组织学类型、盆腔淋巴结转移、阴道浸润、宫旁浸润、放疗和肿瘤复发)之间的相关性($P>0.05$)。

图4B生存分析的结果提示RNASEH2A低表达组患者预后显著差于高表达组患者。单因素Cox回归分析显示(表2),FIGO分期($HR=2.33$, $P=0.007$)、盆腔淋巴结转移($HR=1.94$, $P=0.027$)、宫旁浸润($HR=1.99$, $P=0.016$)、肿瘤复发($HR=4.38$, $P<0.001$)及RNASEH2A表达

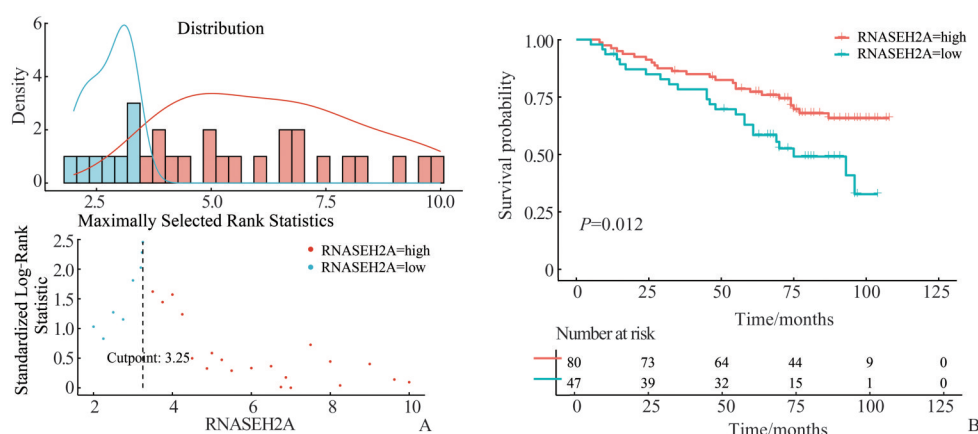


A. 低表达RNASEH2A免疫组化代表图;B. 高表达RNASEH2A免疫组化代表图。

图3 RNASEH2A免疫组化代表图

水平($HR=0.50$, $P=0.012$)是宫颈癌预后的预测因素。

多因素Cox回归结果表明,肿瘤复发和RNASEH2A表达是宫颈癌的独立预后因素。表2显示,与RNASEH2A低表达肿瘤患者相比,RNASEH2A高表达肿瘤患者有显著更低的癌症相关死亡累积发生率($HR=0.47$, $P<0.05$)。此外,肿瘤复发患者的死亡率显著增加($HR=5.07$, $P<0.001$)。然而,FIGO分期、盆腔淋巴结转移和宫旁浸润并不是宫颈癌患者生存预后的独立因素。这些结果表明,肿瘤复发是宫颈癌的独立危险因素,而RNASEH2A的高表达是宫颈癌的独立保护因素。该结果与2.1部分在TCGA数据库中的结果高度一致,即在宫颈癌中RNASEH2A的低表达与不良预后相关。



A. 最大选择秩统计量确定最佳截断值(Distribution表示RNASEH2A表达水平的分布情况;Density表示密度,即RNASEH2A表达水平在不同区间内的相对频率;Maximally Selected Rank Statistics表示最大选择秩统计量;Standardized Log-Rank Statistic表示标准化统计量,用于衡量在不同截断值下,两组之间的生存差异的显著性);B. 组织芯片宫颈癌患者的Kaplan-Meier生存曲线。

图4 组织芯片最佳截断值的确定及生存分析

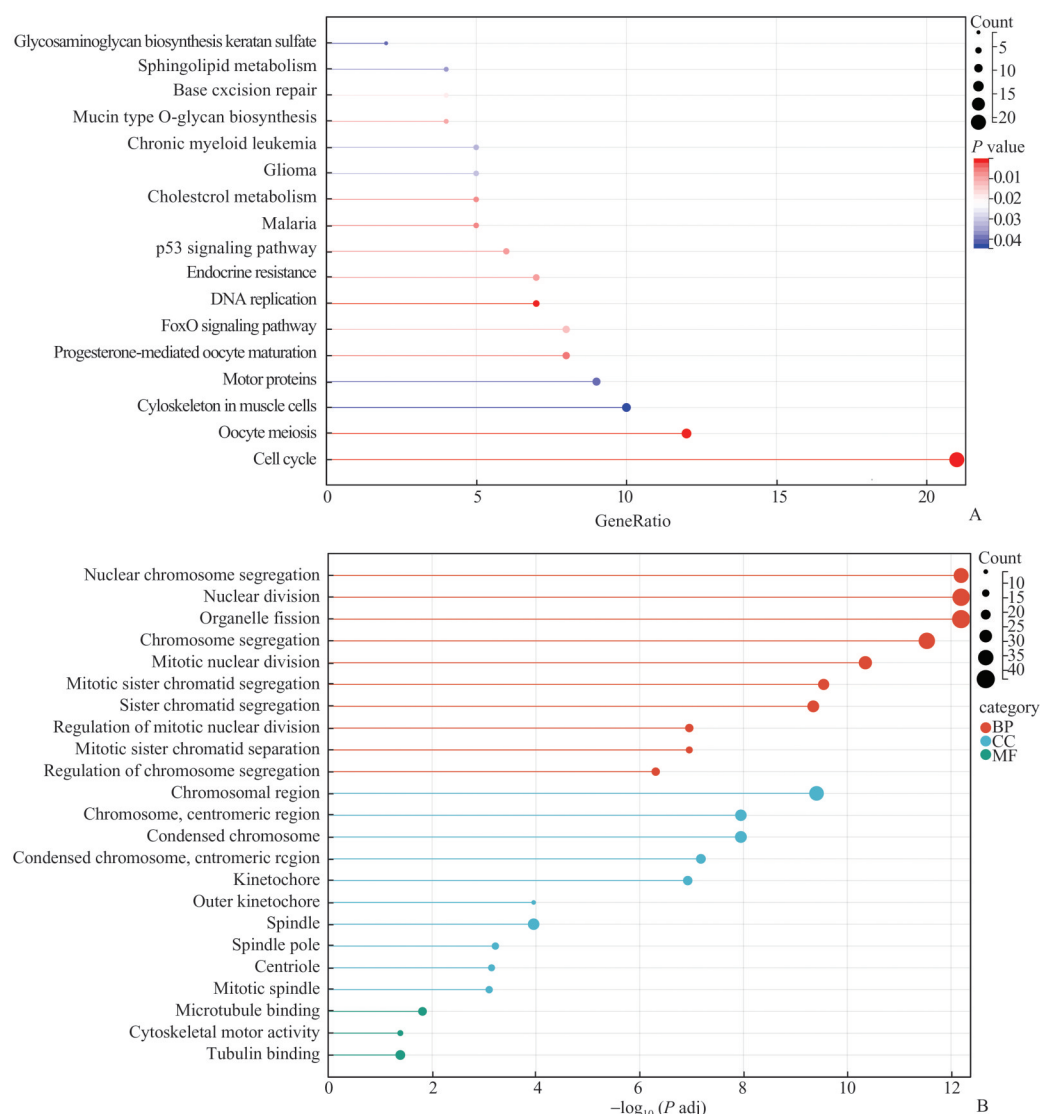
表1 临床病理特征基线表 [例(%)]

特征	分类	RNASEH2A 表达水平		P
		低表达(n=47)	高表达(n=80)	
年龄	<50岁	34 (34.3)	65 (65.7)	0.242
	≥50岁	13 (46.4)	15 (53.6)	
流产史	有	8 (25.0)	24 (75.0)	0.139
	无	39 (41.1)	56 (58.9)	
是否绝经	是	10 (40.0)	15 (60.0)	0.818
	否	37 (36.3)	65 (63.7)	
FIGO分期	I B	13 (25.0)	39 (75.0)	0.020
	II A 和 II B	34 (45.3)	41 (54.7)	
肿瘤大小	<4 cm	16 (29.6)	38 (70.4)	0.193
	≥4 cm	31 (42.5)	42 (57.5)	
组织学类型	鳞状细胞癌	39 (35.8)	70 (64.2)	0.599
	其他	8 (44.4)	10 (55.6)	
分化程度	G1	9 (56.3)	7 (43.7)	0.159
	G2	30 (32.6)	62 (67.4)	
	G3	8 (42.1)	11 (57.9)	
盆腔淋巴结转移	是	18 (48.6)	19 (51.4)	0.150
	否	26 (32.9)	53 (67.1)	
	未知	3 (27.3)	8 (72.7)	
阴道侵犯	是	24 (46.2)	28 (53.8)	0.093
	否	23 (30.7)	52 (69.3)	
宫旁浸润	是	17 (44.7)	21 (55.3)	0.316
	否	30 (34.1)	58 (65.9)	
	未知	0 (0.0)	1 (100.0)	
放射治疗	是	34 (41.0)	49 (59.0)	0.252
	否	13 (30.2)	30 (69.8)	
	未知	0 (0.0)	1 (1.0)	
复发情况	是	5 (38.5)	8 (61.5)	0.909
	否	42 (36.8)	72 (61.2)	
生存状态(末次随访时)	存活	23 (29.5)	55 (70.5)	0.038
	死亡	24 (49.0)	25 (51.0)	

2.3 富集分析提示RNASEH2A调控宫颈癌预后的可能机制 在数据库及组织芯片的数据分析结果皆提示RNASEH2A的高表达是宫颈癌的保护因素。本研究将进一步探索RNASEH2A调控宫颈癌预后的可能机制。首先,筛选出与RNASEH2A表达相关的507个差异表达基因(DEGs),其中272个基因下调,235个基因上调,并构建了火山图(图5)。接着对DEGs进行富集分析。KEGG分析结果显示,与RNASEH2A表达相关的基因主要涉及细胞周期、卵母细胞减数分裂、肌肉细胞中的细胞骨架、运动蛋白、DNA复制、p53信号通路、胶质瘤、碱基切除修复等信号通路(图6A)。GO富集分析则表明,RNASEH2A相关基因主要参与染色体分离、核分裂和细胞器分裂等生物学过程,与染色体区域、染色体着丝粒区域和凝聚染色体等细胞组分密切相关,并主要参与微管结合、细胞骨架马达活性和微管结合等分子功能(图6B)。结果表明,RNASEH2A可能在宫颈癌细胞周期调控及DNA损伤修复过程中发挥重要作用,从而影响宫颈癌患者预后。

3 讨论

RNASEH2A作为RNase H2复合体的催化亚单位,参与RNA-DNA杂交体的代谢和基因组稳定性的维持。目前,已有研究^[10-11]明确指出RNASEH2A突变与AGS密切相关,然而,关于RNASEH2A在恶性肿瘤中的研究极为有限,特别是在宫颈癌领域。YUAN等^[15]的研究表明RNASEH2A的表达与宫颈癌患者预后正相关,并且可以利用包括RNASEH2A在内的四基因组可靠预测宫颈癌患



A. KEGG 富集分析结果;B. GO 富集分析结果。

图6 RNASEH2A 表达差异基因富集分析

证实在宫颈癌中RNASEH2A低表达与不良预后显著相关,并通过基因集富集分析揭示了其在宫颈癌中与细胞周期调控和DNA损伤修复途径的紧密联系。这一发现为理解RNASEH2A在宫颈癌发生发展中的作用提供了新的视角。有望为宫颈癌的精准治疗提供新的思路。

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



参考文献

- [1] MAYADEV J S, KE G H, MAHANTSHETTY U, et al. Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2022, 32(3): 436-445.
- [2] QIU L H, CHEN F, ZHAO W D, et al. White paper on cervical cancer screening and early accurate diagnosis in 2024[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2024, 40(1): 85-95.
- [3] ABU-RUSTUM N R, YASHAR C M, AREND R, et al. NCCN guidelines® insights: Cervical cancer, version 1.2024[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(12): 1224-1233.
- [4] ANG D J M, CHAN J J. Evolving standards and future directions for systemic therapies in cervical cancer [J]. J Gynecol Oncol, 2024, 35(2): e65.
- [5] MARSILI S, TICHON A, KUNDNANI D, et al. Gene co-expression analysis of human *RNASEH2A* reveals functional networks associated with DNA replication, DNA damage response, and cell cycle regulation [J]. Biology, 2021, 10(3): 221.
- [6] DRAGONI F, GARAU J, SPROVIERO D, et al.

- Characterization of mitochondrial alterations in Aicardi-Goutières patients mutated in *RNASEH2A* and *RNASEH2B* genes[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14482.
- [7] CROW Y J, SHETTY J, LIVINGSTON J H. Treatments in aicardi-goutières syndrome[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2020, 62(1): 42-47.
- [8] HOFER M J, MODESTI N, COUFAL N G, et al. The prototypical interferonopathy: Aicardi-Goutières syndrome from bedside to bench[J]. *Immunol Rev*, 2024, 327(1):83-99.
- [9] WANG W, WANG W, HE T Y, et al. Analysis of clinical characteristics of children with Aicardi-Goutières syndrome in China[J]. *World J Pediatr*, 2022, 18(7): 490-497.
- [10] RICE G I, FORTE G M A, SZYNKIEWICZ M, et al. Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutières syndrome associated with mutations in *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, and *ADAR*: A case-control study [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(12): 1159-1169.
- [11] LIU A, YING S. Aicardi-goutières syndrome: A monogenic type I interferonopathy[J]. *Scand J Immunol*, 2023, 98(4):e13314.
- [12] HAO Y H, ZOU R, TAO J S, et al. *SP1/RNASEH2A* accelerates the development of hepatocellular carcinoma by regulating EMT[J]. *Heliyon*, 2023, 9(8): e18127.
- [13] MEI Y M, CHEN D N, HE S K, et al. Transcription factor *ELK3* promotes stemness and oxaliplatin resistance of glioma cells by regulating *RNASEH2A*[J]. *Horm Metab Res*, 2023, 55(2): 149-155.
- [14] SUGAWARA S, OKADA R, LOO T M, et al. *RNASEH2A* downregulation drives inflammatory gene expression *via* genomic DNA fragmentation in senescent and cancer cells[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 1420.
- [15] YUAN L, LU Z J, SUN G Q, et al. Identification and verification of a 4-gene signature predicting the overall survival of cervical cancer[J]. *Medicine*, 2022, 101(42): e31299.
- [16] XU J F, LIU H B, YANG Y Q, et al. Genome-wide profiling of cervical RNA-binding proteins identifies human papillomavirus regulation of *RNASEH2A* expression by viral E7 and E2F1[J]. *mBio*, 2019, 10(1): e02687-18.
- [17] ZHENG Y, MENG X W, YANG J P. Exploring potential regulatory anesthetic drugs based on RNA binding protein and constructing CESC prognosis model: A study based on TCGA database[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 823566.
- [18] BALAKRISHNAN K, CHEN Y H, DONG J X. Amplified cell cycle genes identified in high-grade serous ovarian cancer[J]. *Cancers*, 2024, 16(16): 2783.
- [19] WANG X H, XU C, SUN H Z. DNA damage repair-related genes signature for immune infiltration and outcome in cervical cancer[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 733164.
- [20] GHOSH D, KUMARI S, RAGHAVAN S C. Depletion of *RNASEH2* activity leads to accumulation of DNA double-strand breaks and reduced cellular survival in T cell leukemia[J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(12): 167617.

(2025-02-25 收稿)

编辑 张 峻