

本文引文格式:黄宏宝,吴小勤,卢东林,等.多数据库研究CRYAB在宫颈癌中的表达及相关机制[J].右江民族医学院学报,2022,44(3):382-388.

【论著与临床报道】

多数据库研究CRYAB在宫颈癌中的表达及相关机制

黄宏宝^{1,2}, 吴小勤³, 卢东林^{1,4}, 覃莉², 韦敬锡², 罗小琼², 黄秋艳², 陈发钦¹

1. 右江民族医学院, 广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院生殖医学中心, 广西 百色 533000;
3. 右江民族医学院附属医院临床病理诊断与研究, 广西 百色 533000;
4. 右江民族医学院附属医院妇科, 广西 百色 533000)

摘要:目的 利用生物信息学研究 α B-晶状体蛋白(CRYAB)在宫颈癌(CC)中的表达情况及其相关机制。方法 分别通过UALCAN、临床生信之家和仙桃学术分析CRYAB在宫颈癌及泛癌中的表达;通过GEPIA数据库分析CRYAB与宫颈癌患者生存期的关系;应用UALCAN数据库分析CRYAB与宫颈癌患者临床病理特征的关系;通过TIMER 2.0数据库分析在宫颈癌组织中CRYAB表达量与免疫细胞浸润的相关性;通过LinkedOmics数据库查找CRYAB共表达基因,利用STRING数据库查找关键基因,应用Metascape网站进行GO注释和KEGG通路分析。结果 CRYAB在宫颈癌组织中低表达;CRYAB的表达与宫颈癌患者生存期无相关性;其表达量与患者肿瘤分期、人种、体重、年龄、组织学类型和淋巴转移相关;它能诱导机体多种免疫细胞参与肿瘤调控。共表达基因分析显示,按P值升序排列与CRYAB正相关的基因是NDRG4、IVL、KRT75、SBSN和FABP12;负相关的基因是KIAA0649、TMPRSS3、GOLM1、ALDH3B1和RHOTB2。GO注释显示共表达基因参与表皮发育、包膜角化、多肽交叉连接、钙离子结合和中间纤维细胞骨架组织等,KEGG通路富集在金黄色葡萄球菌感染、粘蛋白O-聚糖生物合成、核苷酸糖的生物合成、IL-17信号通路和癌症的通路等。结论 CRYAB在宫颈癌中低表达,与宫颈癌的发生发展存在一定的关系,有望成为宫颈癌的生物标志物和潜在的治疗靶点。

关键词:数据库;生物信息学; α B-晶状体蛋白;宫颈肿瘤

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2022)03-0382-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.03.013

Study of expression and related mechanisms of CRYAB in cervical cancer by using multiple databases

Huang Hongbao^{1,2}, Wu Xiaoqin³, Lu Donglin^{1,4}, Qin Li²,
Wei Jingxi², Luo Xiaoqiong², Huang Qiuyan², Chen Faqin¹

1. Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. Center for Reproductive Medicine, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
3. Center for Clinicopathological Diagnosis and Research, Baise 533000, Guangxi, China;
4. Department of Gynecology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To study the expression and related mechanisms of α B-Crystallin (CRYAB) in cervical cancer (CC) by means of bioinformatics. **Methods** The expression of CRYAB in cervical cancer and pan-cancer was analyzed by the database UALCAN and the websites Assistant for Clinical Bioinformatics and

第一作者简介:黄宏宝(1987—),男,在读硕士研究生,主治医师,研究方向:宫颈癌发病机制研究,E-mail:szzx0245@126.com

通讯作者简介:陈发钦(1965—),男,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:疾病预防控制,E-mail:chenfq1105@sina.com

Xiantao Academic. The relation between CRYAB and survival of patients with cervical cancer was analyzed with the database GEPIA. The relation between CRYAB and clinicopathological features of patients with cervical cancer was analyzed with the database UALCAN. The correlation of CRYAB expression and immune cell infiltration in cervical cancer tissues was analyzed with the database TIMER 2.0. The co-expressed genes of CRYAB were searched in the database LinkedOmics. Key genes were searched in STRING Database, and GO annotation and KEGG pathway analysis were conducted on the website of Metascape. **Results** CRYAB was low-expressed in cervical cancer tissues. There was no correlation between CRYAB expression and the survival of cervical cancer patients. Its expression was correlated with the tumor stage, race, weight, age, histological type and lymphatic metastasis of the patient. It could induce various immune cells to participate in tumor regulation. Analysis of co-expressed genes showed that NDRG4, IVL, KRT75, SBSN and FABP12 were positively correlated with CRYAB in the ascending order of *P* value, while KIAA0649, TMPRSS3, GOLM1, ALDH3B1 and RHOBTB2 were negatively related. GO annotation indicated that co-expressed genes were involved in epidermis development, envelope keratinization, polypeptide cross-linking, calcium ion binding and intermediate fibrous tissues, etc. KEGG pathway was enriched in staphylococcus aureus infection, biosynthesis of mucin o-glycan, biosynthesis of nucleotide sugar, the IL-17 signaling pathway and pathways in cancer. **Conclusion** CRYAB is low-expressed in cervical cancer, which is in certain degree related with the occurrence and development of cervical cancer. It is expected to become a biomarker and potential therapeutic target of cervical cancer.

Key words: database; bioinformatics; CRYAB; cervical cancer

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一,对女性的身心健康构成严重的威胁。国际癌症研究中心(IARC)最新数据显示,宫颈癌在全球女性肿瘤的发病率和死亡率中仍然排名第四^[1]。宫颈癌的病因目前尚不明确,公认的高危风险是高危型人类乳头状瘤病毒(HPV)感染,IARC将13种高危HPV亚型认定为I类致癌物。近年来,宫颈癌筛查的广泛普及使宫颈癌的早期诊断率得到明显提升,但是中晚期或者复发的患者死亡率依然居高不下。以分子机制研究为基础的靶向治疗取得一定的进步,目前已有应用于临床的靶向药物,前景可观,但同样显现了其局限性,寻找高效的分子靶点对宫颈癌的研究意义重大。 α B-晶状体蛋白(CRYAB)是一种蛋白质编码基因,染色体定位于11q23.1,长度约15 177 B,含6个外显子,和其他小分子热休克蛋白一样,它有一个保守的中心结构域,而位于两侧的N端结构域和C端结构域是高度可变的非保守序列,这些序列对于分子伴侣功能至关重要^[2]。CRYAB分子伴侣功能可以防止因环境刺激导致的靶蛋白展开和聚集,并将易聚集的蛋白保存在其可溶性寡聚体结构中,避免蛋白质功能的丧失和有毒中间产物的生成^[3]。CRYAB最初在人眼的晶状体中被发现,最新的Bgee Gene显示,它在心脏和243种其他组织中表达。研究发现,CRYAB在鼻咽癌、膀胱癌、前列腺癌中表达下调^[4-6],而在乳腺癌、骨肉瘤等肿瘤中高表达^[7-8]。目前CRYAB与宫颈癌的关系尚不明确,本研究利用生物信息学系统分析CRYAB在宫颈癌中的表达及相关机制,旨在为宫颈癌的分子研究提供新

的思路。

1 材料与方法

1.1 CRYAB在宫颈癌及泛癌中的表达 运用UALCAN网页工具(<http://ualcan.path.uab.edu/>)分析TCGA数据库宫颈癌组织样本中CRYAB的表达情况。UALCAN是美国阿拉巴马大学伯明翰分校的癌症数据分析门户网站,该网站是一个内容丰富且对用户友好的网络资源,用于分析各种癌症分开数据库(TCGA、MET500、CPTAC和CBTTC)中的组学数据^[9]。利用临床生信之家(<https://www.aclbi.com>)网页工具分析GEO数据库宫颈癌组织样本中CRYAB的表达情况。该平台是国内学者搭建,原始数据来源于TCGA和GEO数据库,所有分析数据均由Rv4.0.3分析完成,用户可以在不使用R语言的情况下完成对数据的全方位分析,GEO数据库分析更是其亮点。通过网站上GEO模块中的基因表达比较选项来探索GEO数据库GSE46857组织样本中CRYAB的表达情况^[10]。利用仙桃学术网站(<https://www.xiantao.love>)分析TCGA和GTEx数据库对比宫颈癌样本中CRYAB的表达情况。仙桃学术网的生信工具同样为用户提供了便捷的生信分析方式,将GTEx的数据纳入分析,提高结果的可靠性。

1.2 CRYAB的表达与宫颈癌生存期及临床病理特征的关系分析 通过GEPIA数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)分析CRYAB与宫颈癌患者生存期的关系;该网站基于TCGA和GTEx数据为用户提供快速且可定制的分析功能^[11]。UALCAN用来分析

CRYAB 与宫颈癌患者肿瘤分期、人种、体重、年龄、组织学类型和淋巴结转移的相关性。

1.3 免疫浸润分析 通过 TIMER 2.0(<http://timer.cistrome.org/>)分析在宫颈癌组织中 CRYAB 表达量与免疫细胞浸润的相关性;TIMER 的最大特色是免费分析不同种类癌症的免疫浸润。2.0 版本的网络服务器通过多种计算方法评估免疫细胞的浸润程度,而用户只需简单的操作即可得到高质量的图形,以此来全方位的探索肿瘤免疫学、基因组和临床特征^[12-14]。

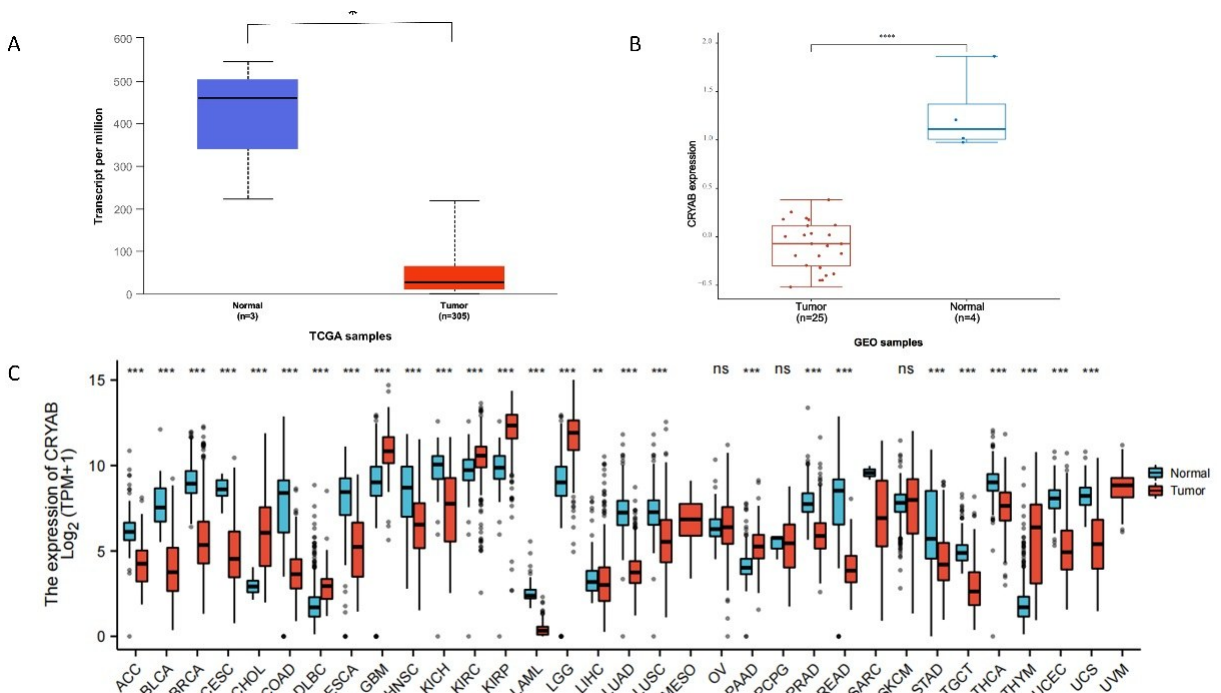
1.4 共表达基因分析 LinkedOmics 数据源来自 TCGA 项目的 32 种癌症类型和总共 11 158 名患者的多组学数据和临床数据^[15]。通过 LinkedOmics(<http://www.linkedomics.org>)网站下载并分析 CRYAB 共表达的基因,将高表达前 50 和低表达前 50 的基因制作成热图。STRING (<https://cn.string-db.org/>)数据库从多个来源收集证据,目的是整合蛋白质之间所有已知和预测的关联,包括物理相互作用和功

能关联^[16]。利用 STRING 数据库制作蛋白互作图,寻找关键基因。

1.5 共表达基因富集分析 从 LinkedOmics 网站下载共表达基因信息,筛选出高表达前 200 和低表达前 200 的基因制作成列表,再用 Metascape 网站(<https://metascape.org/>)进行下一步研究,该网站可以为用户提供全面的基因列表注释和分析资源^[17],利用此功能对共表达基因进行 GO 和 KEGG 通过富集分析,寻找可能的作用机制。

2 结果

2.1 CRYAB 基因在宫颈癌和癌旁组织或正常宫颈组织的表达比较 在 TCGA 中,CRYAB 基因在宫颈癌组织中的表达水平低于癌旁组织,见图 1A;在 GEO 数据库 GSE46857 数据集中,CRYAB 基因在宫颈癌组织中的表达水平低于癌旁组织,见图 1B;CRYAB 在 27 种癌症中存在差异表达,差异有统计学意义,见图 1C。



A:CRYAB 在 TCGA 宫颈癌及癌旁样本中的表达情况;B:CRYAB 在 GEO 宫颈癌及癌旁样本中的表达情况;C:CRYAB 在 TCGA 和 GTEx 泛癌配对样本中的表达情况。

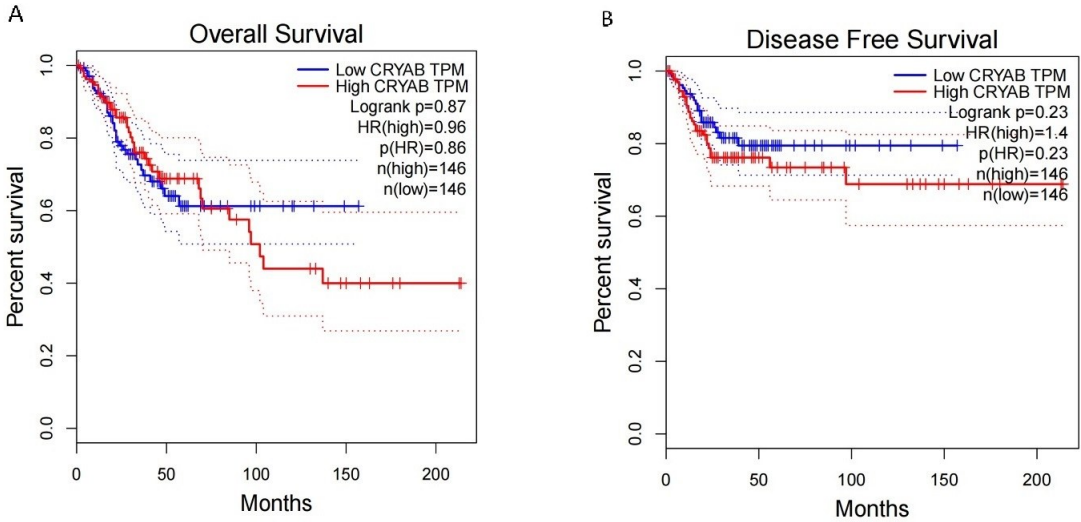
图 1 CRYAB 在宫颈癌及泛癌中的表达情况

2.2 CRYAB 的表达与宫颈癌生存期及临床病理特征的影响 GEPIA 数据库分析结果显示,CRYAB 的表达与宫颈癌患者的总体生存期无相关性($P = 0.58$),见图 2A,与患者的无病生存期无相关性($P = 0.23$),见图 2B。UALCAN 数据库分析表明,从肿瘤分期来看,II 期、III 期和 IV 期患者的 CRYAB 表达低于癌旁组织, I 期患者 CRYAB 表达量与癌旁组织无差

异,4 个期别间的 CRYAB 表达量无差异,见图 3A。从人种来看,白种人、非裔美国人和亚洲人宫颈癌患者 CRYAB 表达量低于癌旁组织,各人种之间的 CRYAB 表达无差异,见图 3B。从体重来看,正常体重、超重、肥胖和过度肥胖患者 CRYAB 的表达量低于癌旁组织,但不同体重组之间表达量无差异,见图 3C。从年龄层次来看,21~40 岁组和 61~80 岁组患者 CRYAB

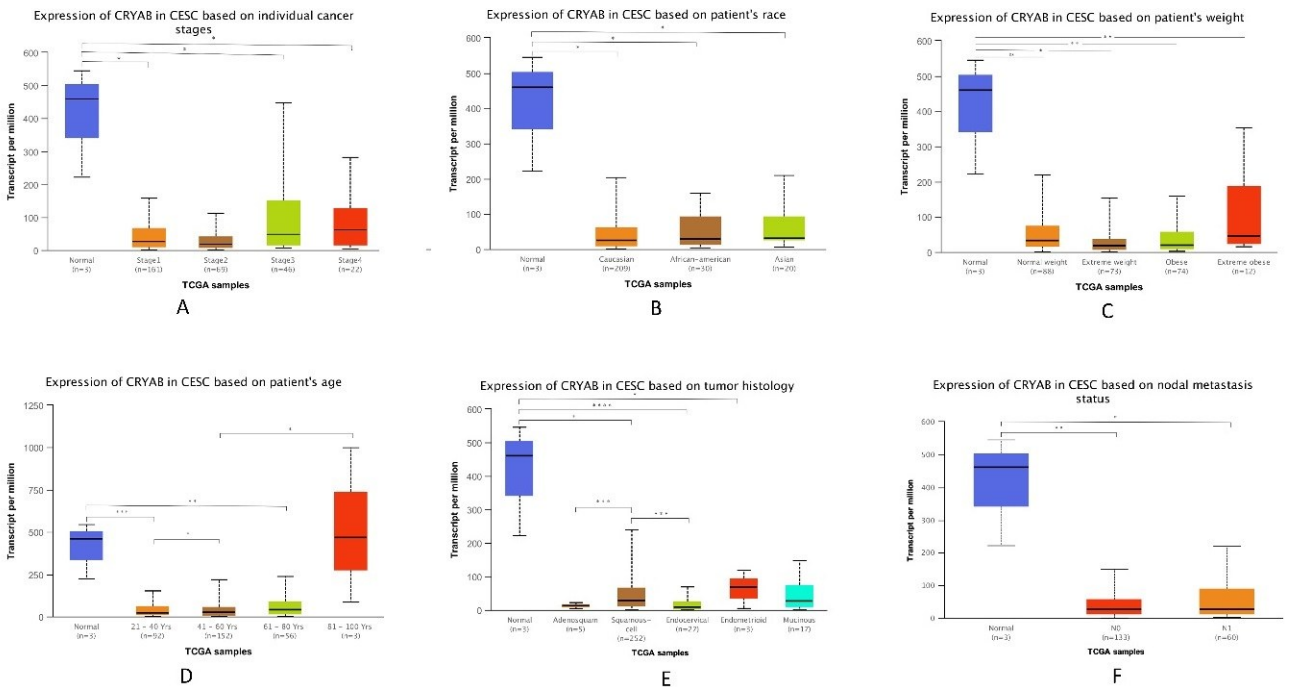
的表达量较癌旁组织明显偏低;41~60 岁组较 21~40 岁组患者 CRYAB 的表达量偏高,而 81~100 岁患者的 CRYAB 表达量高于 41~60 岁组;其余各组的表达量无差异,见图 3D。从组织学类型看,宫颈鳞状细胞癌、普通型宫颈管腺癌和宫颈内膜样腺癌组织中 CRYAB 的表达量低于癌旁组织;宫颈鳞状细胞癌组

织中 CRYAB 的表达量明显高于宫颈腺鳞癌和普通型宫颈管腺癌;其余各组间表达无差异,见图 3E。从淋巴转移的情况来看,N0 期(无局部淋巴结转移)和 N1 期(有 1~3 枚腋窝淋巴结转移)组织中 CRYAB 表达量低于癌旁组织,但 N0 和 N1 两组间表达量无差异,见图 3F。



A:CRYAB 表达量与宫颈癌患者总体生存期相关性;B:CRYAB 表达量与宫颈癌患者无病生存期相关性。

图 2 CRYAB 表达量与宫颈癌患者生存期相关性



A:CRYAB 与宫颈癌肿瘤分期的关系;B:CRYAB 与宫颈癌患者人种的关系;C:CRYAB 与宫颈癌患者体重的关系;D:CRYAB 与宫颈癌患者年龄的关系;E:CRYAB 与宫颈癌组织学类型的关系;F:CRYAB 与宫颈癌患者淋巴结转移的关系。

图 3 CRYAB 的表达与宫颈癌临床病理特征相关性

2.3 CRYAB 与宫颈癌免疫细胞浸润水平的相关性
TIMER 2.0 分析显示,CRYAB 在宫颈癌组织中与肿瘤细胞纯度无相关性,与造血干细胞、肿瘤相关成纤

维细胞和内皮细胞呈显著正相关 ($P < 0.01$),与单核巨噬细胞、NK 细胞、CD8+ T 细胞和 B 细胞呈负相关 ($P < 0.05$)。如图 4 所示。

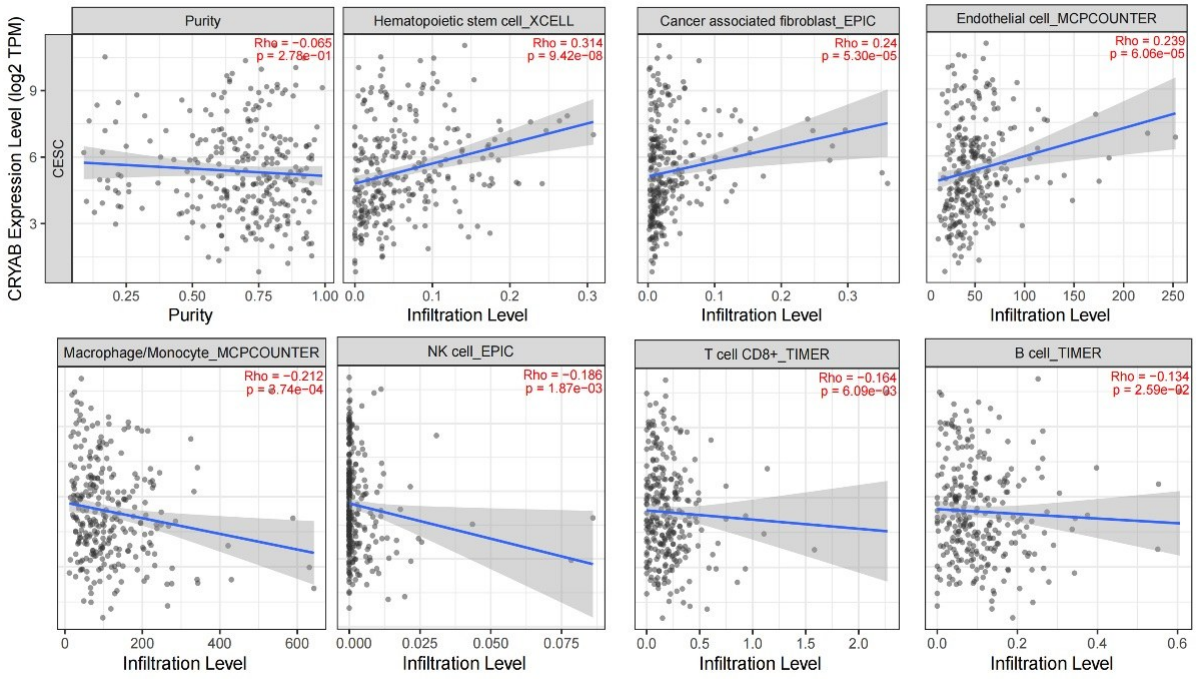
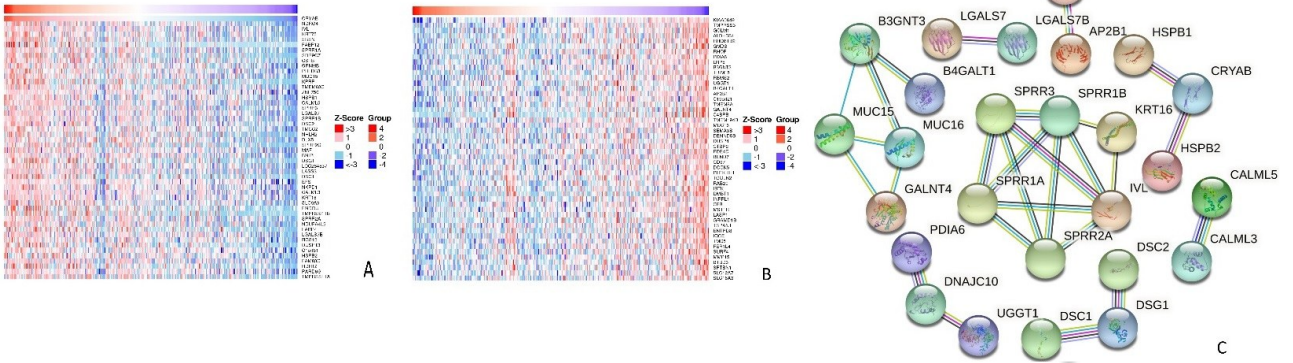


图 4 CRYAB 表达与宫颈癌免疫细胞浸润水平相关性

2.4 宫颈癌组织中的 CRYAB 共表达基因分析 利用 LinkedOmics 网站,筛选出与 CRYAB 具有正或负相关性的前 50 个共表达基因,并以热图的形式展示,正相关的基因按 *P* 值升序排列,前 5 个为: NDRG4、IVL、KRT75、SBSN 和 FABP12,见图 5A;负相关的基

因按 *P* 值升序排列,前 5 个为: KIAA0649、TM-PRSS3、GOLM1、ALDH3B1 和 RHOBTB2,见图 5B。STRING 蛋白互作分析显示,SPRR1B、IVL、SPRR1A、SPRR3 和 SPRR2A 相关联,CRYAB 与 HSPB1 和 HSPB2 相关联,见图 5C。

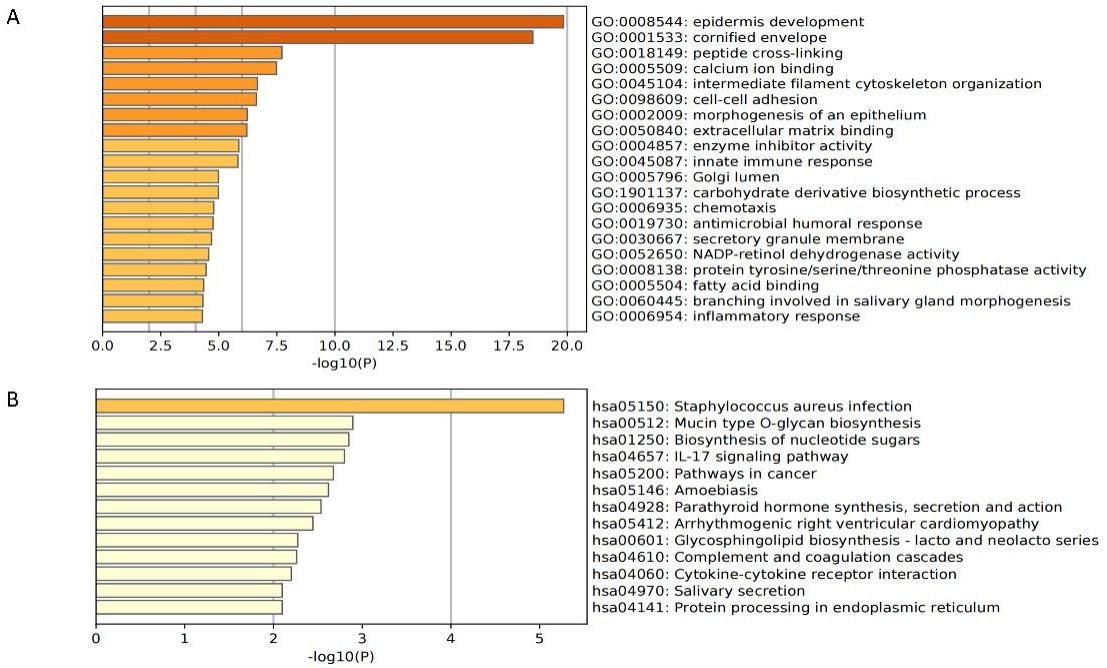


A: 宫颈癌中与 CRYAB 表达正相关的基因;B: 宫颈癌中与 CRYAB 表达负相关的基因;C: 共表达基因互作关系。

图 5 CRYAB 共表达基因

2.5 CRYAB 及共表达基因 GO 注释和 KEGG 通路富集分析 为了预测与 CRYAB 共表达基因的功能,下载 LinkedOmics 网站上的共表达基因,选取上调和下调前 200 个基因合并成列表,利用 Metascape 网站进行 GO 注释和 KEGG 通路富集。结果显示,共表达

基因参与表皮发育、包膜角化、多肽交叉连接、钙离子结合和中间纤维细胞骨架组织等,见图 6A,通路富集在金黄色葡萄球菌感染、黏蛋白 O-聚糖生物合成、核苷酸糖的生物合成、IL-17 信号通路和癌症的通路等,见图 6B。



A: 共表达基因 GO 注释; B: 共表达基因 KEGG 通路富集。

图 6 共表达基因 GO 注释和 KEGG 通路分析

3 讨论

宫颈癌是一种女性常见的恶性肿瘤,好发于宫颈鳞状、柱状上皮连接处的细胞。“高致癌性”人乳头瘤病毒(HPV)感染^[18]和主要遗传因素^[19](包括基因和染色体的改变、抑癌因子和激活因子水平的改变)是宫颈癌发生发展的关键。中国 2020 年宫颈癌的新发病例为 109 741 例,死亡病例为 59 060 例。与 2015 年相比,新发病率基本持平,但死亡率却明显增加(约从 3.4 万上升至 5.9 万)^[20]。寻找宫颈癌筛查的生物标志物和治疗靶点意义重大。随着政府宫颈癌筛查项目和 HPV 疫苗的不断推广,宫颈癌在一定程度上是可以预防的。但在中国,因地域及经济和文化的差异仍然较大,一些地区女性接种 HPV 疫苗或意愿仍然不高^[21],某些地区女性宫颈癌健康素养较低^[22],提高老年女性、文化程度低、农村妇女等人群的宫颈癌预防知识仍然任务艰巨。哺乳动物的晶状体蛋白可分为 α 、 β 和 γ 家族;作为分子伴侣,尽管它们不会使蛋白质再生并释放它们作为真正的伴侣。但是,它们结合错误折叠的蛋白质以防止蛋白质聚集,除此之外,CRYAB 还有另外两个特别的功能,自身激酶活性和参与细胞骨架的稳定^[23]。CRYAB 的这些功能可能与肿瘤的调控相关。

本研究显示,CRYAB 在宫颈癌中呈低表达,这与前人在鼻咽癌、膀胱癌和前列腺癌中的研究一致,CRYAB 在这些肿瘤中可能是一种抑癌基因,而在乳腺癌、骨肉瘤等肿瘤中可能是促癌作用。这显示了调控因子功能的多样性和复杂性。CRYAB 表达与肿瘤

分期、人种、年龄、体重、组织学类型和淋巴转移存在一定的相关性,但结果表明,各肿瘤分期组间、不同人种组间、不同体重组间和淋巴转移数目组间 CRYAB 的表达量无差异。从年龄来看,年龄更大的患者,CRYAB 的表达量有升高的趋势,在不同组织类型的宫颈癌中,CRYAB 的表达量存在一定差异,但无明显规律。本次研究结果还显示,CRYAB 的差异表达诱导肿瘤微环境中免疫细胞的改变,正相关的细胞群中差异性很大,而负相关的细胞群中差异性相对较小,这可能提示,宫颈癌中低表达的 CRYAB 导致造血干细胞、肿瘤相关成纤维细胞和内皮细胞大降减少,单核巨噬细胞、NK 细胞、CD8 + T 细胞和 B 细胞增加,两者共同作用,促进癌症的发生发展。共表达基因 GO 注释发现,它们参与表皮发育、包膜角化、多肽交叉连接、钙离子结合和中间纤维细胞骨架组织等细胞功能,可以推测,CRYAB 可能通过上述方式调节细胞周期,从而参与肿瘤的发生和进展。蛋白互作发现的重点分子 SPRR1B 和 IVL 已有报道与宫颈癌的调控相关^[24-25],这更提供了 CRYAB 作为相关因子参与宫颈癌调控的依据。KEGG 通路分析显示共表达基因富集在金黄色葡萄球菌感染、黏蛋白 O-聚糖生物合成、核苷酸糖的生物合成、IL-17 信号通路和癌症的通路等,这为今后 CRYAB 在宫颈癌的通路研究提供了理论基础。

综上所述,CRYAB 在宫颈癌中低表达,与宫颈癌的发生发展存在一定的关系,有望成为宫颈癌的生物标志物和潜在的治疗靶点。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] KRIEHLBER T, RATTEI T, WEINMAIER T, et al. Independent evolution of the core domain and its flanking sequences in small heat shock proteins[J]. *FASEB J*, 2010, 24(10): 3633-3642.
- [3] HAYASHI J, CARVER J A. The multifaceted nature of α B-crystallin[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2020, 25(4): 639-654.
- [4] LUNG H L, LO C C, LUI WONG C C, et al. Identification of tumor suppressive activity by irradiation microcell-mediated chromosome transfer and involvement of alpha B-crystallin in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(6): 1288-1296.
- [5] RUAN H X, LI Y, WANG X, et al. CRYAB inhibits migration and invasion of bladder cancer cells through the pi3k/akt and erk pathways[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(3): 254-260.
- [6] ZHU Z, LUO L, XIANG Q, et al. MiRNA-671-5p promotes prostate cancer development and metastasis by targeting nfia/cryab axis[J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(11): 949.
- [7] CHEN W, LU Q Y, LU L, et al. Increased levels of alphaB-crystallin in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy and correlation with vascular endothelial growth factor[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 45(4): 379-384.
- [8] ZHANG L, ZHANG L, XIA X, et al. Krüppel-like factor 4 promotes human osteosarcoma growth and metastasis via regulating cryab expression[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 30990-31000.
- [9] CHANDRASHEKAR D S, BASHEL B, BALASUBRAMANYA S A H, et al. UALCAN: a portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses[J]. *Neoplasia*, 2017, 19(8): 649-658.
- [10] ZHOU T C, CAI Z H, MA N, et al. A novel ten-gene signature predicting prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 629.
- [11] TANG Z F, LI C W, KANG B X, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W98-W102.
- [12] LI B, SEVERSON E, PIGNON J C, et al. Comprehensive analyses of tumor immunity: implications for cancer immunotherapy[J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1): 174.
- [13] LI T W, FAN J Y, WANG B B, et al. TIMER: a web server for comprehensive analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): e108-e110.
- [14] LI T W, FU J X, ZENG Z X, et al. TIMER2.0 for analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(W1): W509-W514.
- [15] VASAIKAR S V, STRAUB P, WANG J, et al. LinkedOmics: analyzing multi-omics data within and across 32 cancer types[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D956-D963.
- [16] SZKLARCZYK D, GABLE A L, NASTOU K C, et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D605-D612.
- [17] ZHOU Y Y, ZHOU B, PACHE L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1523.
- [18] PINIDIS P, TSIKOURAS P, IATRAKIS G, et al. Human papilloma virus' life cycle and carcinogenesis[J]. *Maedica(Bucur)*, 2016, 11(1): 48-54.
- [19] AGARWAL S M, RAGHAV D, SINGH H, et al. CCDB: a curated database of genes involved in cervix cancer[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(Database issue): D975-D979.
- [20] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2021, 134(7): 783-791.
- [21] 程红. 阜阳市女大学生人乳头瘤病毒疫苗接种现状和宫颈癌筛查的关联分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 43(4): 542-545.
- [22] 余慧, 余亮, 胡向青. 安徽省黄山市女性居民宫颈癌健康素养现状及影响因素研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(1): 89-93.
- [23] YAMAMOTO S, YAMASHITA A, ARAKAKI N, et al. Prevention of aberrant protein aggregation by anchoring the molecular chaperone α B-crystallin to the endoplasmic reticulum[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 455(3-4): 241-245.
- [24] SONG Y, PAN H J, YANG L, et al. DGUOK-AS1 promotes cervical squamous cell carcinoma progression by suppressing mir-499a-5p that targets SPRR1B in vitro[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2021, 585: 177-184.
- [25] FUJII T, SHIMADA K, ASANO A, et al. MicroRNA-331-3p suppresses cervical cancer cell proliferation and e6/e7 expression by targeting nrp2[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(8): E1351.

收稿日期: 2022-04-11; 修回日期: 2022-05-08