

## 溶酶体相关膜蛋白3与转录激活因子4在宫颈癌中的表达及其临床意义

王亚越<sup>1</sup>, 栾晓娜<sup>2</sup>, 陈筱涵<sup>3</sup>, 马慧慧<sup>3</sup>, 李明玉<sup>1</sup>, 田甜<sup>3</sup>(1. 青岛大学 医学部, 山东 青岛 266071; 2. 青岛市市立医院 保健三科, 山东 青岛 266071; 3. 青岛大学附属医院 妇科, 山东 青岛 266000)

**摘要** **目的:**探讨溶酶体相关膜蛋白3(LAMP3)与转录激活因子4(ATF4)在宫颈癌中的表达及其与临床病理参数的相关性。**方法:**采用免疫组化SP法检测正常宫颈组织、宫颈上皮内病变组织及宫颈癌组织中LAMP3与ATF4的表达情况,分析两种蛋白与宫颈癌患者临床病理参数之间的关系,并且分析两种蛋白的相关性。**结果:**LAMP3在正常宫颈组及高级别鳞状上皮内病变组中均为阴性或低表达,在宫颈癌中高表达率为38.3%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 14.113, P = 0.001$ )。ATF4在正常宫颈组中高表达率为26.7%,在高级别鳞状上皮内病变组中高表达率为10.0%,在宫颈癌组中高表达率为58.3%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 11.078, P = 0.004$ )。LAMP3的表达与宫颈癌FIGO分期( $\chi^2 = 10.139, P = 0.006$ )、淋巴结转移( $\chi^2 = 8.475, P = 0.004$ )有关,差异均有统计学意义。ATF4的表达在宫颈癌病灶大小( $\chi^2 = 4.578, P = 0.032$ )、FIGO分期( $\chi^2 = 8.971, P = 0.009$ )、淋巴结转移( $\chi^2 = 7.881, P = 0.005$ )等方面的差异均有统计学意义。LAMP3与ATF4在宫颈癌中的表达呈正相关( $r = 0.388, P = 0.002$ )。**结论:**LAMP3与ATF4在宫颈癌组织中表达升高,两者的表达程度具有相关性,且在宫颈癌的发生发展中发挥重要的促进作用,有望成为宫颈癌治疗的潜在靶点。

**关键词** 宫颈癌;溶酶体相关膜蛋白3;转录激活因子4

**[中图分类号]** R737.33;R730.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)05-0518-07

## Expression and clinical significance of lysosome-associated membrane protein 3 and activating transcription factor 4 in cervical cancer

WANG Yayue<sup>1</sup>, LUAN Xiaona<sup>2</sup>, CHEN Xiaohan<sup>3</sup>, MA Huihui<sup>3</sup>, LI Mingyu<sup>1</sup>, TIAN Tian<sup>3</sup> (1. Qingdao University Medical College, Qingdao 266071, Shandong, China; 2. The Third Department of Health Care, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266071, Shandong, China; 3. Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China)

**[Abstract] Objective:** To investigate the expression of lysosome-associated membrane protein 3 (LAMP3) and activating transcription factor 4 (ATF4) in cervical cancer and their correlation with clinicopathological parameters. **Methods:** The expression of LAMP3 and ATF4 in normal cervical tissues, cervical intraepithelial lesions, and cervical cancer tissues was detected by SP immunohistochemistry. The relationships between the expression of these two proteins and patient clinicopathological parameters were analyzed, as well as the correlation between LAMP3 and ATF4 expression. **Results:** LAMP3 was negative or lowly expressed in both normal cervix tissues and high-grade squamous intraepithelial lesions, but highly expressed in cervical cancer tissues (38.3%), showing a statistically significant difference ( $\chi^2 = 14.113, P = 0.001$ ). ATF4 was highly expressed in 26.7% of the normal cervix tissues, 10.0% of the high-grade squamous intraepithelial lesions, and 58.3% in the cervical cancer tissues, also showing a significant difference ( $\chi^2 = 11.078, P = 0.004$ ). In cervical cancer, LAMP3 expression was significantly associated with FIGO stage ( $\chi^2 = 10.139, P = 0.006$ ) and lymph node metastasis ( $\chi^2 = 8.475, P = 0.004$ ); ATF4 expression was significantly associated with tumor size ( $\chi^2 = 4.578, P = 0.032$ ), FIGO stage ( $\chi^2 = 8.971, P = 0.009$ ), and lymph node metastasis ( $\chi^2 = 7.881, P = 0.005$ ). There was a positive correlation between the expression of LAMP3 and ATF4 in cervical cancer tissues ( $r = 0.388, P = 0.002$ ). **Conclusion:** LAMP3 and ATF4 are highly expressed in cervical cancer tissues and are positively correlated. Both of them play important roles in the development and progression of cervical cancer and could serve as potential therapeutic targets for cervical cancer treatment.

**[Key words]** cervical cancer; lysosome-associated membrane protein 3 (LAMP3); activating transcription factor 4 (ATF4)

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(5): 518-524. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.05.009]

**[基金项目]** 青岛市医药卫生科研指导项目(No.2022-WJZD188)

**[作者简介]** 王亚越(1996—),女,硕士,主要从事妇科肿瘤的临床研究

**[通信作者]** 田甜(扫码获取作者联系方式)



宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>,50~54岁年龄段的发病率达高峰<sup>[2]</sup>,严重威胁女性健康。宫颈癌的预后与肿瘤的分期、分级、病理类型以及远处转移等密切相关,其中远处转移是影响患者预后的关键因素<sup>[3]</sup>。既往研究<sup>[4]</sup>表明,未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)在恶性肿瘤的发生发展过程中发挥重要的调控作用。溶酶体相关膜蛋白(lysosome-associated membrane protein, LAMP)是一类主要存在于溶酶体膜上的糖基化蛋白家族,在溶酶体的形成和稳定方面发挥作用,参与机体内多种生理过程和病理过程。其中,LAMP3基因位于27号染色体的3q片段,此区域在多种恶性肿瘤中出现扩增<sup>[5]</sup>。LAMP3起初在肺组织中被发现,被认为是成熟树突状细胞的标志物,参与细胞免疫调节。之后研究逐步发现LAMP3在多种肿瘤组织中表达显著上调,发挥促癌效应,并与患者预后密切相关,或许可以作为判断肿瘤发生与进展或判断肿瘤患者预后的生物标志物<sup>[6]</sup>。转录激活因子4(activating transcription factor 4, ATF4)是一种广泛存在于哺乳动物体内的DNA结合蛋白<sup>[7]</sup>,属于碱性亮氨酸拉链转录因子家族的一员<sup>[8]</sup>,可通过调节糖及氨基酸代谢、调节细胞周期等方式参与肿瘤进展<sup>[9]</sup>。LAMP3与ATF4在多种肿瘤中异常表达,促进恶性肿瘤的发展,与恶性肿瘤患者的不良预后相关<sup>[6,8-9]</sup>,LAMP3与ATF4可作为UPR的下游蛋白参与肿瘤的进展。目前关于LAMP3与ATF4在宫颈癌中的作用尚不明确。本研究通过检测LAMP3与ATF4在宫颈组织中的表达,分析与临床病理资料的相关性,探讨其在宫颈癌发生发展中的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料

收集2016年11月至2021年4月于青岛大学附属医院行宫颈活检或手术治疗的子宫良性肿瘤患者、宫颈上皮内病变患者和宫颈癌患者的组织标本。纳入试验的患者未合并其他系统恶性肿瘤,术前未进行放疗和化疗,病例资料完整。本研究经青岛大学附属医院伦理委员会批准(伦理审批号:QYFY WZLL 28297)。

本研究选取正常宫颈患者15例、宫颈上皮内病变患者15例(其中低级别鳞状上皮内病变患者5例,高级别鳞状上皮内病变患者10例)、宫颈癌患者60例。其中,宫颈癌患者年龄27~71岁,中位年龄43岁,平均(45.13±9.813)岁。根据2018年FIGO分期,I期41例、II期6例、III期13例;根据不同的病理学类型分为鳞癌57例、腺癌3例。

### 1.2 实验试剂

兔抗人LAMP3多克隆抗体(12632-1-AP)、兔抗人ATF4多克隆抗体(10835-1-AP),均购自Proteintech公司,无水乙醇、二甲苯均购自国药集团化学试剂有限公司,磷酸盐缓冲液PBS、蒸馏水、柠檬酸盐缓冲液、中性树脂均购自北京索莱宝科技有限公司,过氧化氢甲醇溶液、二氨基联苯胺(DAB)染色试剂盒、羊血清、酶标山羊抗兔二抗均购自北京中杉金桥生物有限公司,苏木精染液购自赛国生物科技有限公司。

### 1.3 免疫组织化学染色法检测LAMP3与ATF4在宫颈组织中的表达

石蜡包埋组织标本,组织蜡块4 μm连续切片,将组织切片置入60℃烤箱中烘烤2 h,取出后室温冷却。将组织切片依次放入无浓度梯度的2组二甲苯中,每组浸泡5 min,共10 min脱蜡。将组织切片依次放入100%、75%、50%的乙醇溶液中,各浸泡5 min,共15 min,PBS溶液洗涤组织切片3次。切片浸入柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0)进行高压抗原修复10 min,自然冷却,PBS洗涤3次,置于3%过氧化氢甲醇溶液中15 min,再次PBS洗涤3次,滴加一抗(LAMP3 1:100稀释,ATF4 1:100稀释),4℃冰箱过夜,再次PBS洗涤3次。滴加酶标山羊抗兔二抗,37℃反应30 min,PBS洗涤3次。使用新鲜配制的DAB显色液显色,流水冲洗后苏木精复染,再次流水冲洗,脱水后使用树脂封片。显微镜下观察细胞染色结果。参考半定量评分方法,按阳性细胞率以及细胞染色程度评判结果。每张切片选择4个高倍视野(×400),以细胞质或细胞核中出现棕黄色或者棕褐色颗粒为阳性,阳性细胞所占百分比的平均值按照以下参考标准:无阳性细胞计0分,0%~25%计1分,25%~50%计2分,50%~75%计3分,>75%计4分。将染色强度分成3级:无染色计0分、浅黄色计1分、棕色计2分、褐色计3分。最终得分=阳性细胞率评分×染色强度评分,≤4分为阴性或低表达,>4分为高表达<sup>[7]</sup>。由2名经验丰富的高年资病理医师进行评分。

### 1.4 统计学处理

应用SPSS 26.0统计软件进行统计学分析。不同分组中的高表达程度采用率(%)来描述,各组样本间比较采用四表格 $\chi^2$ 检验、校正 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验,相关性分析采用Spearman法。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

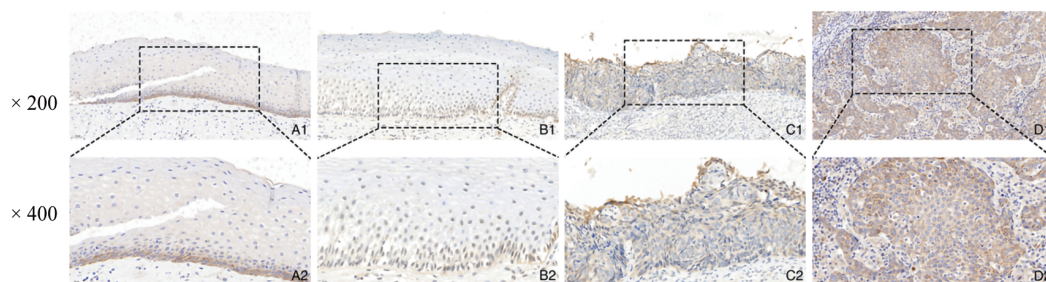
## 2 结果

### 2.1 LAMP3在宫颈组织中的表达

LAMP3蛋白表达主要位于宫颈组织的细胞质

(图1)。LAMP3在正常宫颈组及高级别鳞状上皮内病变组中均为阴性或低表达,在宫颈癌中高表达率为38.3%,3组间差异有统计学意义( $\chi^2 = 14.113, P = 0.001$ )。宫颈癌组LAMP3表达高于正常宫颈组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.588, P = 0.010$ );宫颈癌组

LAMP3表达亦高于高级别鳞状上皮内病变组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.104, P = 0.043$ ),见表1。另对5例低级别鳞状上皮内病变组织进行分析,5例低级别鳞状上皮内病变组织LAMP3蛋白均为阴性或低表达。



A1、A2:正常宫颈组织中LAMP3的表达;B1、B2:低级别鳞状上皮内病变组织中LAMP3的表达;C1、C2:高级别鳞状上皮内病变组织中LAMP3的表达;D1、D2:宫颈癌组织中LAMP3的表达

图1 LAMP3在宫颈癌组织中呈高表达

表1 不同宫颈组织中LAMP3表达情况[n(%)]

组织来源	n	LAMP3评分		$\chi^2$	P
		≤4分	>4分		
正常宫颈	15	15(100.0)	0(0.0)	6.588*	0.001*
高级别鳞状上皮内病变	10	10(100.0)	0(0.0)	4.104*	0.043*
宫颈癌	60	37(61.7)	23(38.3)		

\*与宫颈癌组相比。

## 2.2 LAMP3表达与临床病理参数的关系

LAMP3在宫颈癌FIGO分期I期、II期及III期的高表达率分别是26.8%、33.3%及76.9%,高表达率随着分期的增加而逐渐升高,差异有统计学意义( $\chi^2 = 10.139, P = 0.006$ )。有无淋巴结无转移的高表达率分别是76.9%和27.7%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.475, P = 0.004$ )。不同年龄、肿瘤大小、SCC、病理类型、分化程度、间质脉管癌栓及有无神经侵犯的宫颈癌患者,其宫颈癌组织中LAMP3蛋白表达程度的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ,表2)。

## 2.3 ATF4在宫颈组织中的表达

ATF4蛋白表达主要位于宫颈组织的细胞质(图2)。在正常宫颈组中ATF4高表达率为26.7%,在高级别鳞状上皮内病变组中高表达率为10.0%,在宫颈癌组中高表达率为58.3%,3组间差异有统计学意义( $\chi^2 = 11.078, P = 0.004$ )。高级别鳞状上皮内病变组与正常宫颈组中ATF4的高表达率差异无统计学意义( $P = 0.615$ );宫颈癌组ATF4高表达率高于正常宫颈组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.821, P = 0.028$ );宫颈癌组ATF4高表达率高于高级别鳞状上皮内病变组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.198, P = 0.013$ ,表3)。

另对5例低级别鳞状上皮内病变组织与10例高级别鳞状上皮内病变组织进行比较,5例低级别鳞状上皮内病变组织ATF4蛋白均为阴性或低表达,两组之间ATF4的表达程度差异无统计学意义( $P = 1.000$ )。

## 2.4 ATF4表达与临床病理资料的关系

在肿瘤直径≤2 cm组和肿瘤>2 cm组的ATF4高表达率分别是45.2%和72.4%,肿瘤体积越大,ATF4高表达率越高,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.578, P = 0.032$ )。在FIGO分期I期、II期及III期的高表达率分别是51.2%、33.3%及92.3%,III期宫颈癌患者的高表达率最高,差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.971, P = 0.009$ )。淋巴结无转移与有转移的高表达率分别是48.9%与92.3%,淋巴结转移患者的表达高于无淋巴结转移的患者,差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.881, P = 0.005$ )。不同年龄、SCC、病理类型、分化程度、间质脉管癌栓及有无神经侵犯的宫颈癌患者,其宫颈癌组织中ATF4蛋白表达程度差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ,表4)。

## 2.5 LAMP3与ATF4表达的相关性

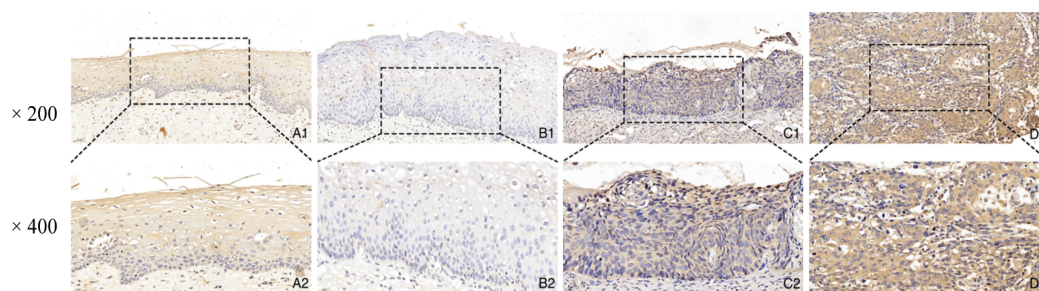
60例宫颈癌患者组织中LAMP3阴性表达或低表达患者共37例,高表达患者23例;ATF4阴性表达或低表达患者共25例,高表达患者35例,两种蛋白的表达



呈正相关, 差异有统计学意义( $r = 0.0388, P = 0.002$ , 表5)。

表2 LAMP3表达程度与宫颈癌患者临床病理资料的关系[n(%)]

临床病理特征	n	LAMP3评分		$\chi^2$	P
		≤ 4分	> 4分		
年龄/岁				0.035	0.852
< 45	33	20(60.6)	13(39.4)		
≥ 45	27	17(63.0)	10(37.0)		
肿瘤直径/cm				2.347	0.126
≤ 2	31	22(71.0)	9(29.0)		
> 2	29	15(51.7)	14(48.3)		
SCC/(ng/mL)				1.051	0.305
≤ 2.5	46	30(65.2)	16(34.8)		
> 2.5	14	7(50.0)	7(50.0)		
病理类型				0.627	0.428
鳞癌	57	34(59.6)	23(40.4)		
腺癌	3	3(100.0)	0(0.0)		
FIGO分期				10.139	0.006
I	41	30(73.2)	11(26.8)		
II	6	4(66.7)	2(33.3)		
III	13	3(23.1)	10(76.9)		
分化程度				0.220	0.639
G1~G2	31	20(64.5)	11(35.5)		
G3	29	17(58.6)	12(41.4)		
淋巴结转移				8.475	0.004
阴性	47	34(72.3)	13(27.7)		
阳性	13	3(23.1)	10(76.9)		
间质脉管癌栓				2.000	0.157
阴性	33	23(69.7)	10(30.3)		
阳性	27	14(51.9)	13(48.1)		
神经侵犯				1.410	0.235
阴性	50	33(66.0)	17(34.0)		
阳性	10	4(40.0)	6(60.0)		



A1、A2: 正常宫颈组织中ATF4的表达; B1、B2: 低级别鳞状上皮内病变组织中ATF4的表达; C1、C2: 高级别鳞状上皮内病变组织中ATF4的表达; D1、D2: 宫颈癌组织中ATF4的表达

图2 ATF4在宫颈癌组织中呈高表达

表3 ATF4在宫颈组织中的表达[n(%)]

组织来源	n	ATF4评分		$\chi^2$	P
		≤4分	>4分		
正常宫颈	15	11(73.3)	4(26.7)	4.821*	0.028*
高级别鳞状上皮内病变	10	9(90.0)	1(10.0)	6.198*	0.013*
宫颈癌	60	25(41.7)	35(58.3)		

\*与宫颈癌组相比。

表4 ATF4表达与宫颈癌患者临床病理资料的关系[n(%)]

临床病理特征	n	ATF4评分		$\chi^2$	P
		≤4分	>4分		
年龄/岁				2.095	0.148
<45	33	11(33.3)	22(66.7)		
≥45	27	14(51.9)	13(48.1)		
肿瘤直径/cm				4.578	0.032
≤2	31	17(54.8)	14(45.2)		
>2	29	8(27.6)	21(72.4)		
SCC/(ng/mL)				0.522	0.470
≤2.5	46	18(39.1)	28(60.9)		
>2.5	14	7(50.0)	7(50.0)		
病理类型				0.812	0.368
鳞癌	57	25(43.9)	32(56.1)		
腺癌	3	0(0.0)	3(100.0)		
FIGO分期				8.971	0.009
I	41	20(48.8)	21(51.2)		
II	6	4(66.7)	2(33.3)		
III	13	1(7.7)	12(92.3)		
分化程度				1.669	0.196
G1~G2	31	18(58.1)	13(41.9)		
G3	29	12(41.4)	17(58.6)		
淋巴结转移				7.881	0.005
阴性	47	24(51.1)	23(48.9)		
阳性	13	1(7.7)	12(92.3)		
间质脉管癌栓				1.403	0.236
阴性	33	16(48.5)	17(51.5)		
阳性	27	9(33.3)	18(66.7)		
神经侵犯				1.371	0.242
阴性	50	23(46.0)	27(54.0)		
阳性	10	2(20.0)	8(80.0)		

### 3 讨论

在肿瘤进展过程中,外界的各种刺激会对内质

网造成影响,使未折叠或错误折叠的蛋白质在内质网内堆积,内质网无法继续维持稳态,发生内质网应激,激发下游一系列应激反应,又称未折叠蛋白反

应。UPR 主要包括通过蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase r-like ER kinase, PERK)、肌醇需求酶 1 (inositol requiring enzyme1, IRE1) 和激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 3 种蛋白介导的信号通路, 调控基因的转录及翻译, 对外界刺激作出应答<sup>[10]</sup>。其中, PERK 通路激活后使真核起始因子 2 $\alpha$  (eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$ , eIF2 $\alpha$ ) 发生磷酸化抑制整体蛋白的合成, 通过选择性地诱导 mRNA 翻译, 使 ATF4 表达增高, 进而上调自噬及氨基酸代谢需要的 UPR 靶基因<sup>[11]</sup>。有研究<sup>[12-13]</sup>表明, UPR 中 PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4 通路在多种肿瘤的发生发展过程中起重要作用, LAMP3 是 ATF4 的下游靶点。目前在宫颈癌中, LAMP3 与 ATF4 的作用尚不明确。

表 5 60 例宫颈癌组织 LAMP3 与 ATF4 表达相关性

ATF4	LAMP3		n	r	P
	≤ 4 分	> 4 分			
≤ 4 分	21	4	25		
> 4 分	16	19	35	0.388	0.002
合计	37	23	60		

ATF4 作为 ATF/CREB 家族的重要成员<sup>[14]</sup>, 在多种肿瘤中发挥促进肿瘤发展的作用。肿瘤侵袭和转移的关键步骤之一是细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的降解, 这一过程主要受基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 介导。ZHU 等<sup>[15]</sup>通过体外迁移和侵袭实验研究发现, ATF4 过表达促进食管鳞状细胞癌肿瘤细胞的侵袭和转移, 过表达 ATF4 导致 MMP-2 和 MMP-7 的表达上调, ATF4 介导肿瘤的侵袭和转移是通过 MMP-2 和 MMP-7 发挥作用的。WANG 等<sup>[9]</sup>研究发现, ATF4 在胃癌组织中高表达, 可作为胃癌患者的独立预后因素, 促进肿瘤进展, 其主要机制与 ATF4 通过促进胃癌细胞天冬酰胺合成酶 (asparagine synthetase, ASNS) 的表达调节糖代谢和氨基酸合成, 促进胃癌细胞 S 期的 DNA 合成加速细胞周期, 调控 mTORC1 通路促进胃癌细胞自噬有关。DU<sup>[12]</sup>等发现, ATF4 通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进肺癌细胞的增殖和侵袭。ATF4 作为一种缺氧诱导基因, 还能通过诱导血管生成因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和 E-选择蛋白表达促进肿瘤的转移<sup>[6]</sup>。本研究发现, ATF4 在宫颈癌中的表达高于宫颈高级别上皮内病变及正常宫颈组织, 推断 ATF4 可能与宫颈癌的进展密切相关。将 ATF4 的表达程度与宫颈癌患者的临床病理参数进一步分析, 结果表明 ATF4 与肿瘤直径、FIGO 分期和淋巴结有转移相关, 证明 ATF4 是促进宫颈癌

进展的重要蛋白, 可能与肿瘤的增殖和转移有关, 但是分子机制需体内外实验验证。

LAMP3 属于 LAMP 家族蛋白, 是高度糖基化的整合膜蛋白, 主要存在于溶酶体膜上, 对于溶酶体的形成和稳定有重要作用。LAMP3 在多种原发性鳞状细胞癌中高表达, 被认为是食管癌、结肠癌、乳腺癌、肝癌等恶性肿瘤的预后标志<sup>[6,17]</sup>。KANO 等<sup>[5]</sup>通过体外侵袭实验证明, 过表达 LAMP3 的宫颈癌细胞系的迁移能力增强; 小鼠的体内转移实验证明 LAMP3 促进肿瘤远处转移。NAGELKERKE 等<sup>[18]</sup>发现, LAMP3 表达与乳腺癌的淋巴结转移相关, 影响乳腺癌患者的总体生存率。LAMP3 促进肿瘤转移的机制尚未明确, 可能与 LAMP1 和 LAMP2 类似, 其在细胞质膜上的表达使肿瘤细胞与内皮细胞发生相互作用从而促进转移<sup>[6,18]</sup>。研究<sup>[18]</sup>发现, 缺氧可导致结肠癌细胞表面 LAMP 相关唾液酸化 Lewis X 的表达增加, 进一步促进与内皮 E-选择蛋白的黏附, 进而影响肿瘤的侵袭和转移。此外, LAMP3 还可能通过触发自噬参与肿瘤进展<sup>[6]</sup>。本研究发现, LAMP3 在宫颈癌组织的表达明显高于正常宫颈组织及宫颈上皮内病变组织, 表明 LAMP3 可能对促进宫颈癌的进展发挥一定作用, 参与宫颈癌的进展。对 LAMP3 表达与宫颈癌临床病理参数进行分析, 发现 LAMP3 表达与 FIGO 分期及淋巴结转移相关, 因此 LAMP3 在宫颈癌中可能通过促进肿瘤转移影响宫颈癌的进展。LAMP3 与 ATF4 的相关性分析表明二者在宫颈癌组织中的表达呈正相关。BURTON 等<sup>[13]</sup>通过体外实验证明, LAMP3 的基因转录受 ATF4 的直接调控。MUJIC 等<sup>[10]</sup>研究表明, LAMP3 的表达是通过 UPR 的 PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4 臂介导的, 进而通过调节细胞迁移介导缺氧驱动的淋巴结转移。因此两者可能存在调控关系并共同参与宫颈癌的进展及转移, 但具体分子机制需要进一步探索。

宫颈癌发生远处转移的患者通常预后不良<sup>[9]</sup>。本研究通过回顾性分析, 发现 LAMP3 与 ATF4 在宫颈癌组织异常表达, 与肿瘤病灶大小、FIGO 分期及淋巴结转移有关, 因此 LAMP3 与 ATF4 对宫颈癌的转移和发展发挥重要的促进作用, 但具体作用机制仍需进一步探索。LAMP3 与 ATF4 有望成为宫颈癌患者的预后指标和治疗靶点, 为宫颈癌的治疗提供参考。

#### [参考文献]

- [1] BUSKWOFIE A, DAVID-WEST G, CLARE C A. A review of cervical cancer: incidence and disparities[J]. J Natl Med Assoc, 2020, 112(2): 229-232.DOI:10.1016/j.jnma.2020.03.002.
- [2] ARBYN M, WEIDERPASS E, BRUNI L, et al. Estimates of

- incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(2): e191-e203. DOI: 10.1016/s2214-109x(19)30482-6.
- [3] DICU-ANDREESCU I G, MARINCAȘ A M, UNGUREANU V G, *et al.* Current therapeutic approaches in cervical cancer based on the stage of the disease: is there room for improvement? [J/OL]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(7): 1229[2024-12-10]. <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/7/1229>. DOI: 10.3390/medicina59071229.
- [4] ADAMCZYK-GROCHALA J, BLONIARZ D, ZIELINSKA K, *et al.* DNMT2/TRDMT1 gene knockout compromises doxorubicin-induced unfolded protein response and sensitizes cancer cells to ER stress-induced apoptosis[J]. *Apoptosis*, 2023, 28(1-2): 166-185. DOI: 10.1007/s10495-022-01779-0.
- [5] KANAO H, ENOMOTO T, KIMURA T, *et al.* Overexpression of LAMP3/TSC403/DC-LAMP promotes metastasis in uterine cervical cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(19): 8640-8645. DOI: 10.1158/0008-5472.Can-04-4112.
- [6] ALESSANDRINI F, PEZZÈ L, CIRIBILLI Y. LAMPs: shedding light on cancer biology[J]. *Seminars in oncology*, 2017, 44(4): 239-253. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2017.10.013.
- [7] WANG Y, ALI M, ZHANG Q, *et al.* ATF4 transcriptionally activates SHH to promote proliferation, invasion, and migration of gastric cancer cells[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(5): 1429[2024-12-12]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/5/1429>. DOI: 10.3390/cancers15051429.
- [8] PÄLLMANN N, LIVGÅRD M, TESIKOVA M, *et al.* Regulation of the unfolded protein response through ATF4 and FAM129A in prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2019, 38(35): 6301-6318. DOI: 10.1038/s41388-019-0879-2.
- [9] WANG M, LU Y, WANG H, *et al.* High ATF4 expression is associated with poor prognosis, amino acid metabolism, and autophagy in gastric cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 740120 [2024-12-12]. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.740120/full>. DOI: 10.3389/fonc.2021.740120.
- [10] MUJCIC H, NAGELKERKE A, ROUSCHOP K M, *et al.* Hypoxic activation of the PERK/eIF2 $\alpha$  arm of the unfolded protein response promotes metastasis through induction of LAMP3[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(22): 6126-6137. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-13-0526.
- [11] TAGUCHI Y, HORIUCHI Y, KANO F, *et al.* Novel prosurvival function of Yip1A in human cervical cancer cells: constitutive activation of the IRE1 and PERK pathways of the unfolded protein response[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2718[2024-12-10]. <https://www.nature.com/articles/cddis2017147>. DOI: 10.1038/cddis.2017.147.
- [12] NAGELKERKE A, BUSSINK J, VAN DER KOGEL A J, *et al.* The PERK/ATF4/LAMP3-arm of the unfolded protein response affects radioresistance by interfering with the DNA damage response[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 108(3): 415-421. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.06.037.
- [13] BURTON T D, FEDELE A O, XIE J, *et al.* The gene for the lysosomal protein LAMP3 is a direct target of the transcription factor ATF4[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(21): 7418-7430. DOI: 10.1074/jbc.RA119.011864.
- [14] DU J, LIU H, MAO X, *et al.* ATF4 promotes lung cancer cell proliferation and invasion partially through regulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(6): 1442-1448. DOI: 10.7150/ijms.43167.
- [15] ZHU H, CHEN X, CHEN B, *et al.* Activating transcription factor 4 promotes esophageal squamous cell carcinoma invasion and metastasis in mice and is associated with poor prognosis in human patients[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103882[2024-12-15]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0103882>. DOI: 10.1371/journal.pone.0103882.
- [16] 王昊, 焦伊胜, 郁万媛, 等. ATF4与RPL41在宫颈癌中的表达及其临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(23): 3812-3218. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.23.025.
- [17] SUN R, WANG X, ZHU H, *et al.* Prognostic value of LAMP3 and TP53 overexpression in benign and malignant gastrointestinal tissues[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(23): 12398-12409. DOI: 10.18632/oncotarget.2643.
- [18] NAGELKERKE A, MUJCIC H, BUSSINK J, *et al.* Hypoxic regulation and prognostic value of LAMP3 expression in breast cancer[J]. *Cancer*, 2011, 117(16): 3670-3681. DOI: 10.1002/cncr.25938.
- [19] GÓMEZ-HIDALGO N R, ACOSTA Ú, RODRÍGUEZ T G, *et al.* Adjuvant therapy in early-stage cervical cancer after radical hysterectomy: are we overtreating our patients? A meta-analysis[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(8): 1605-1614. DOI: 10.1007/s12094-022-02808-9.

[收稿日期] 2024-12-12

[修回日期] 2025-05-13

[本文编辑] 郁晓路