

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.08.013

## KIF14 表观遗传在宫颈癌及泛癌进展和耐药中的作用

### Epigenetic role of KIF14 in cervical cancer and pan-cancer progression and chemoresistance

覃雪琪<sup>1</sup>综述;莫凌昭<sup>2</sup>,黄素宁<sup>3</sup>审阅(1. 广西医科大学附属肿瘤医院 妇瘤科,广西 南宁 530000;2. 北海市妇幼保健院,广西 北海 536000;3. 广西医科大学附属肿瘤医院 放疗科,广西 南宁 530000)

**[摘要]** 基因突变、信号传导通路异常、表观遗传及代谢重编程会导致肿瘤获得性耐药,对治疗和预后造成了巨大挑战。驱动蛋白家族成员 14(KIF14)在多种肿瘤中高表达,调节肿瘤的增殖、侵袭、迁移和耐药。宫颈癌中高表达的 KIF14 促进 PI3K/AKT 通路磷酸化激活,促进 p21-S146 位点磷酸化、p21 活化激酶(PAK)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联信号传导、BAX 凋亡途径抑制、DNA 损伤修复,从而参与宫颈癌紫杉醇获得性耐药。PI3K/AKT 通路中磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 $\alpha$ (PIK3CA)是宫颈癌中最常发生的突变基因之一,介导紫杉醇和铂化合物获得性耐药。放疗等 DNA 损伤疗法通过 PI3K 相关蛋白激酶(PIKK)家族成员 ATM 和 ATR 促进 p-KIF14-S26 稳定 HeLa 细胞中 KIF14 家族成员 KIF14 蛋白表达,触发中心体扩增和聚集,介导获得性耐药/耐放疗。表观遗传重编程调控基因表达,KIF14 表达水平受启动子区 CpG 位点甲基化、组蛋白去甲基化酶赖氨酸去甲基化酶 3A(KDM3A)、circRNA/lncRNA-miRNA-mRNA 网络和 m<sup>6</sup>A 修饰的调控。综述 KIF14 遗传及表观遗传在泛癌中的作用,重点讨论 KIF14 对宫颈癌增殖、侵袭、迁移、耐药等恶性生物表型的作用和机制,为逆转宫颈癌化疗耐药提供新的可能性。

**[关键词]** 驱动蛋白家族成员 14;泛癌;宫颈癌;表观遗传;获得性耐药

**[中图分类号]** R737.33;R730.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 08-0888-08

GLOBCAN 数据显示,36 种肿瘤全球新发病例和病死数上升,2022 年新发病例较 2018 年增加 180 多万,肿瘤对人类健康的威胁越来越严重。宫颈癌是发病率和病死率最高的女性恶性肿瘤之一,2018 年(569 847 例)至 2022 年(661 021 例)新发病例逐年递增,2022 年发病率和病死率分别升至 6.8% 和 8.1%,已成为严峻的公共卫生挑战<sup>[1]</sup>。高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)感染是宫颈癌发病的主要原因,HPV DNA 分型检测是宫颈癌筛查与诊断的常用方法,配对框基因 1(paired box gene 1, PAX1)和连接黏附分子 3(junctional adhesion molecule 3, JAM3)的甲基化联合检测在宫颈癌分级分诊中已被证实优于 HPV DNA 分型,尤其是非 HPV 持续感染引起的宫颈癌分级分诊中<sup>[2-3]</sup>。表观遗传修饰是癌细胞重编程的重要机制,可能参与肿瘤细胞耐药机制<sup>[4]</sup>。驱动蛋白家族成员 14(kinesin family member 14, KIF14)在泛癌中是一个促癌分子标志<sup>[5]</sup>,本文将对 KIF14 和表观遗传调控在宫颈癌及泛癌的进展和耐药中的作用进行综述。

#### 1 KIF14 概述

KIF14 基因位于染色体 1q32.1,是驱动蛋白 3(kinesin family member 3, KIF3)家族成员,属 KIF3E 亚家族<sup>[5-6]</sup>,包括 KIF14A(KIF14)和 KIF14B(KIF14C2、KIF14C3、KIF14C4)<sup>[7]</sup>。KIF3 家族成员运动结构域大多在 N 末端,但 KIF14 运动结构域在羧基末端,且 N 端具

有结合 GTP-微管蛋白晶格的无序结构域,表现出与大部分驱动蛋白不同的反平行微管定向驱动能力,参与细胞分裂<sup>[6,8-9]</sup>。细胞周期进程在肿瘤中发挥重要作用,KIF14 作为细胞分裂的重要分子马达,在多种肿瘤中起促癌作用<sup>[5]</sup>。

#### 2 KIF14 与泛癌

##### 2.1 KIF14 在泛癌发生发展中的表达及作用

大量研究证明,KIF14 是一种泛癌促癌分子,在胆管癌<sup>[10]</sup>、前列腺癌<sup>[11]</sup>、宫颈癌<sup>[12]</sup>、卵巢癌<sup>[13]</sup>、乳腺癌<sup>[14]</sup>、胃癌<sup>[15-16]</sup>、结直肠癌<sup>[17]</sup>等肿瘤中表达上调,参与迁移侵袭的调控<sup>[10,12-13,15-17]</sup>。KIF14 通过与 Rap 的效应分子(rap association with DIL domain, Radil)直接作用调节 Ras 相关蛋白 1(ras-association protein 1A, Rap1A)活性;Rap1A 参与细胞间黏附复合物形成以维持细胞膜上适当水平的细胞黏附和迁移蛋白,并通过蛋白激酶 B(Protein Kinase B, PKB, AKT)通路促进癌转移<sup>[13,15-16,18-19]</sup>。有研究<sup>[12,17]</sup>证明,KIF14 是癌细胞增殖、侵袭、迁移等恶性生物学行为的分子标志,敲低 KIF14 抑制细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1B(cyclin-dependent kinase inhibitor 1B, p27<sup>Kip1</sup>)蛋白

**[基金项目]** 北海市科技计划项目(No. 北科合 202503601Y)

**[作者简介]** 覃雪琪(2000—),女,硕士生,主要从事妇科肿瘤的相关研究

**[通信作者]** 莫凌昭;黄素宁(扫码获取作者联系方式)



降解引起宫颈癌细胞周期停滞。此外, KIF14 可能是肿瘤耐药的分子标志, 下调 KIF14 通过降低 AKT 的磷酸化可能逆转癌细胞的耐药性<sup>[10-11]</sup>。

## 2.2 KIF14 在泛癌中的表观遗传调控

表观遗传调控是细胞分裂遗传过程 DNA 一级序列不变而基因功能变化调控基因表达影响细胞生物学行为, 包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码 RNA(ncRNA) 调控、RNA 修饰等<sup>[20-22]</sup>。KIF14 作为促癌分子被广泛研究, 受启动区胞嘧啶-磷酸鸟嘌呤(CpG)位点甲基化、组蛋白去甲基化酶、环状 RNA/长链非编码 RNA-微小 RNA-信使 RNA(circRNA/lncRNA-miRNA-mRNA)网络和 m<sup>6</sup>A 修饰调控。

### 2.2.1 CpG 位点甲基化

DNA 甲基化主要发生于 CpG 位点(约 80%), 在转录水平调节基因表达, 是唯一广泛用于临床早期诊断的甲基化类型, 多基因甲基化联合检测在肺癌、肝癌、胃癌、宫颈癌、结直肠癌、食管癌等早期诊断中具有较高的灵敏度和特异性<sup>[23-26]</sup>。LEHTINEN 等<sup>[26]</sup>报告了 DNA 甲基化特征可以检测宫颈癌和子宫内膜癌的风险。PAX1 甲基化及相关甲基化酶水平在 HPV 亚型和宫颈癌细胞系中存在显著差异, 甲基化抑制剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷通过激活肿瘤蛋白 p53(tumor protein p53, p53)及其下游的细胞周期素依赖性激酶抑制因子 1A(cyclin dependent kinase inhibitor 1A, P21)信号通路下调 HPVE6 可抑制 HeLa、Siha 和 C33A 细胞增殖<sup>[27]</sup>。细胞骨架 4.1 蛋白家族 DAL1 抗体和 JAM3 甲基化检测在宫颈癌分级筛查亦可进行<sup>[2-3, 28]</sup>。总体上, 肿瘤细胞基因组常呈现整体低甲基化伴随着区域特异性高甲基化, 而甲基化多发生在促癌基因体内部或抑癌基因的启动子内, 协同癌细胞生长<sup>[23]</sup>。

目前 KIF14 甲基化在宫颈癌中尚少见相关报道; 但视网膜母细胞瘤中 KIF14 显著高表达且 KIF14 启动子区域 TSS1500 的 cg00754027 位点甲基化水平异常<sup>[29]</sup>。无独有偶, HAN 等<sup>[30]</sup>发现在食管鳞状细胞瘤中 KIF14 启动子区域低甲基化/基因高表达, 但 THÉRIAULT 等<sup>[13]</sup>对 KIF14 启动子区域的 CpG 岛进行甲基化分析后, 认为 KIF14 启动子低甲基化只是调节原发性浆液性卵巢癌中 KIF14 过表达的次要机制, miRNA 等其他调控机制显示出更大的效能。目前关于 KIF14 甲基化的研究大都基于启动子区域, 而关于 KIF14 基因体区域内 CpG 位点甲基化的研究未见报道, 这可能是未来需要探索的一个区域。

### 2.2.2 组蛋白修饰

组蛋白修饰主要指组蛋白八聚体(H2A、H2B、

H3、H4)N 端残基携带不同基团而呈现甲基化、泛素化、乙酰化、磷酸化等可逆的翻译后化学修饰<sup>[31]</sup>, 近年来还发现了丁基化<sup>[32]</sup>、乙酰化<sup>[33]</sup>、异烟酰化<sup>[33]</sup>等新型修饰模式。组蛋白异常修饰调控基因表达和肿瘤致病性、异质性及耐药性密切相关, H3 第 4 位赖氨酸单甲基化(H3K4me1)和第 27 个赖氨酸乙酰化(H3K27ac)活化增强子, H3K4me3 和 H3K27ac 活化启动子, H3K79me2/3 和 H3K36me2/3 促进 DNA 转录, H3K9me2/3 和 H3K27me3 则抑制基因表达<sup>[34]</sup>。

KIF14 启动子区没有明显的 H3K27me3 富集, 通过敲除赖氨酸去甲基化酶 6A(lysine demethylase 6A, KDM6A/UTX)促进 H3K27me3, 抑制 KIF14 和 pAKT 可致 G0/G1 细胞周期停滞<sup>[35]</sup>。UTX 是一种高突变的泛癌(白血病、胰腺癌、膀胱癌和肾癌等)抑癌分子<sup>[36]</sup>, 但在乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌等类固醇激素相关肿瘤中支持致癌转录因子(transcription factors, TF)表达, 起促癌作用<sup>[37]</sup>。SECHLER 等<sup>[38]</sup>发现尤文肉瘤中赖氨酸去甲基化酶 3A(lysine demethylase 3A, KDM3A)与 KIF14 的转录因子 ETS1 特异性作用。KDM3A 催化 H3K9me1/2 去甲基化, 和宫颈癌淋巴结转移( $P = 0.031$ )和 FIGO 分期( $P = 0.007$ )显著相关, 可能是宫颈癌治疗和预后预测靶点<sup>[39]</sup>。因此, 宫颈癌中 KIF14 可能受 KDM3A-ETS1 间接调控, 但需要实验验证。

### 2.2.3 非编码 RNA 调控

ncRNA 调控是最重要的表观遗传调控之一, 包括 miRNA、lncRNA、circRNA 和 PIWI 蛋白相互作用 RNA(piRNA)等<sup>[40]</sup>。ncRNA 和组蛋白修饰等其他表观遗传修饰相互调节, 形成复杂的反馈通路在肿瘤中发挥作用<sup>[41]</sup>。

XU 等<sup>[41]</sup>发现 lncRNA PAXIP1-AS1 通过招募 ETS1 结合于 KIF14 启动子上调其活性促进神经胶质瘤中 KIF14 表达。同法通过 LncMAP(<http://bio-bigdata.hrbmu.edu.cn/LncMAP/>)检索 KIF14 发现在宫颈鳞状细胞癌和宫颈内膜腺癌中存在 152 个潜在的 lncRNA-TF-KIF14 mRNA 调控路径, 如 lncRNA UBXN8-TCF12-KIF14 ( $P = 2.34 \times 10^{-2}$ )和 lncRNA LINC00116-NFYA-KIF14 ( $P = 3.32 \times 10^{-2}$ )调控路径还未有相关报道<sup>[41-42]</sup>。miRNA 调控较 lncRNA 受到更多关注, miR-17-3p<sup>[17]</sup>、miR-152<sup>[43]</sup>、miR-144-3p<sup>[13, 44]</sup>、miR-154-5p<sup>[45]</sup>等都可调节 KIF14 表达。circRNA 常通过竞争性结合 miRNA 发挥调控作用, 肺腺癌中 circ-0002727 通过竞争性结合 miR-144-3p 增强 KIF14 表达<sup>[44]</sup>。

### 2.2.4 RNA 修饰

目前已发现了 170 多种 RNA 修饰, N<sup>6</sup>甲基腺苷



(N<sup>6</sup> methyladenosine modification, m<sup>6</sup>A)和5-甲基胞苷是最常见的mRNA修饰方式且具有可逆性,假尿苷和腺苷-肌苷等不可逆修饰ncRNA少见<sup>[46]</sup>。m<sup>6</sup>A修饰在RNA甲基化修饰中占80%以上,由核心为甲基转移酶样蛋白(methyltransferase-like, METTL)3/14-肾母细胞瘤1相关蛋白的甲基转移酶复合物催化完成,通过调节mRNA稳定性调控基因表达,在肿瘤发生发展中发挥重要作用<sup>[23,46]</sup>。研究<sup>[47]</sup>发现,KIF14被METTL14通过m<sup>6</sup>A修饰进行负性调控,KIF14可能是m<sup>6</sup>A修饰的潜在生物标志物。

### 2.3 KIF14在泛癌耐药中的作用

化疗是最常用的肿瘤治疗方式之一,获得性耐药是治疗中的困境,KIF14作为耐药相关基因可以指导化疗治疗方案,不同肿瘤获得性耐药具有异质性,治疗需要个性化处理。

KIF14被报道为胆管癌耐药相关基因,诱导有利于癌细胞生长的免疫抑制微环境,促进吉西他滨耐药<sup>[10]</sup>。然而,KIF14对三阴性乳腺癌吉西他滨获得性耐药性没有作用,但对多西他赛的耐药性增强<sup>[48]</sup>。KIF14增强癌细胞对多西他赛等紫杉醇类化疗药的耐药性具有更广泛性,在前列腺癌<sup>[11]</sup>、乳腺癌<sup>[48]</sup>、卵巢癌<sup>[49]</sup>、子宫内膜癌<sup>[50]</sup>、宫颈癌<sup>[51]</sup>、肝癌<sup>[52]</sup>均有报道。虽然KIF14和乳腺癌卡铂耐药无明显相关<sup>[48]</sup>,但在肝癌和子宫内膜癌中靶向KIF14可以增强铂类化疗药敏感性<sup>[53-54]</sup>。KIF14调节紫杉醇<sup>[11,48,50-51]</sup>、索拉非尼<sup>[50,53]</sup>相关耐药和PI3K/AKT磷酸化显著相关,AKT抑制剂帕他色替逆转紫杉醇耐药已获得证实<sup>[50]</sup>。

## 3 KIF14在宫颈癌细胞中的作用及其恶性生物学行为机制

KIF14在宫颈癌中异常高表达<sup>[12,51]</sup>。KIF14在细胞有丝分裂中介导细胞和细胞器的运动,通过调控细胞周期抑制癌细胞凋亡并促进其增殖<sup>[12]</sup>,通过调节细胞膜表面黏附分子表达促进癌细胞迁移、侵袭<sup>[51]</sup>。KIF14表达水平和宫颈癌患者总生存期和无病生存期显著负相关,是宫颈癌不良预后的生物标志<sup>[56]</sup>。

### 3.1 KIF14对宫颈癌细胞增殖的影响及机制

KIF14通过促进PI3K/AKT通路激活引起p27蛋白降解促宫颈癌细胞增殖。ZHANG等<sup>[12]</sup>发现,敲低KIF14表达可抑制宫颈癌细胞增殖活力,可能和p27蛋白水平降解减少使宫颈癌细胞周期停滞有关。p27是细胞G1-S期的关键调节因子,受PI3K通路激活、受体酪氨酸激酶和Ras信号传导、结合至细胞周期蛋白D1-Cdk4复合物隔离、p27<sup>Kip1</sup>基因定位错误等影响在大部分肿瘤中蛋白水平降解<sup>[57]</sup>。p27高表达可使细胞周期阻滞在G0/G1期,但值得注意的是静止期

癌细胞(阻滞在G0期)化疗耐药性和肿瘤复发率更高<sup>[35,57-58]</sup>,这和前面讨论KIF14过表达诱导癌细胞耐药似乎产生矛盾,我们推测可能存在其他KIF14诱导耐药的机制效能大于KIF14对P27蛋白的降解效能,或者KIF14阻滞细胞周期更多停留在G1而不是G0,需要进一步研究探讨。

### 3.2 KIF14对宫颈癌细胞侵袭、迁移的影响及机制

KIF14通过促进p27蛋白降解、调节Rap1A-Radil信号传导促宫颈癌细胞侵袭、迁移。ZHANG等<sup>[12]</sup>发现KIF14通过在细胞内降解p27蛋白增强细胞活力促进迁移和侵袭。在乳腺癌中发现,KIF14的C端肽与Radil的PDZ结构域结合,募集Radil定位于微管,在空间上限制Radil与Rap1A相互作用,Rap1A参与细胞间黏附复合物形成并激活AKT通路促进癌转移<sup>[18-19,55]</sup>。Rap1A-Radil信号传导存在一个最佳平衡状态促进细胞迁移和侵袭,KIF14是Rap1A-Radil信号传导的负调节因子,抑制KIF14表达导致黏着斑增大和应力纤维增加,引起癌细胞运动活力下降从而减少侵袭和迁移<sup>[55]</sup>。连晓莹等<sup>[59]</sup>发现,敲降KIF14影响HeLa细胞黏着斑蛋白定位至分裂沟。因此,KIF14通过调节Rap1A-Radil信号传导稳定黏着斑蛋白定位可能是其参与宫颈癌侵袭、迁移的机制。

## 4 KIF14在宫颈癌细胞耐药中的作用

### 4.1 宫颈癌细胞产生耐药的机制

手术辅助放、化疗是早期宫颈癌患者治疗的主要手段,同步放化疗是局部晚期患者主要治疗方式,远处转移患者首选铂类全身化疗<sup>[60]</sup>。随治疗时间推移或肿瘤复发患者易对化疗药产生抵抗,顺铂耐药时,卡铂、氟尿嘧啶、卡培他滨联合丝裂霉素、吉西他滨或紫杉醇是可代替的方案<sup>[60-61]</sup>。肿瘤获得性耐药与基因、蛋白质、代谢、表观遗传和肿瘤微环境的异常有关。

#### 4.1.1 基因突变

基因突变是宫颈癌化疗耐药的关键。磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 $\alpha$ (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA)和肿瘤蛋白53(tumor protein 53, TP53)是宫颈癌突变率最高的基因。PIK3CA和宫颈癌顺铂和紫杉醇获得性耐药有关,通过激活PI3K/AKT通路,上调p21活化激酶(p21-activated kinase, PAK)使p21-S146位点磷酸化而抑制p21表达并激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路;上调细胞周期蛋白(CCNA1、CCNB1、CCNE)促进细胞周期进展;抑制促凋亡家族蛋白BAX表达抑制细胞凋亡;参与DNA损伤修复<sup>[62-64]</sup>。

TP53 突变和宫颈癌细胞顺铂耐药有关, 反式激活细胞周期进程/DNA 修复/细胞凋亡相关基因从而抵抗顺铂引起的 DNA 损伤发挥抗凋亡作用<sup>[62,65]</sup>。

#### 4.1.2 膜转运蛋白异常

膜转运蛋白表达、定位或构象异常诱导癌细胞耐药表型。和铂化合物有关的膜转运蛋白包括铜转运蛋白 1、多耐药基因 1 编码的 ATP 结合盒转运蛋白 P 糖蛋白、跨膜蛋白 205 等异常降解和葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 定位错误使癌细胞内的铂类化合物积累减少, 导致对铂类药物的耐药性<sup>[65]</sup>。

#### 4.1.3 代谢重编程

Warburg 效应、谷氨酰胺分解增加、新型依赖脂肪酸 (fatty acids, FA) 和胆固醇的异常合成是癌细胞代谢重编程的重要特征, 和肿瘤进展及获得性耐药相关<sup>[66-68]</sup>。

缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 通过上调 GLUT 或乳酸脱氢酶 A 从而增强糖酵解以提供能量, 主要产物乳酸重塑了肿瘤酸性微环境并诱导转化吞噬活性更低的 M2 型巨噬细胞致免疫抑制从而介导耐药表型<sup>[66,69-70]</sup>。CHENG 等<sup>[69]</sup>报道, HIF-1 $\alpha$  通过上调 GLUT1 增强宫颈癌细胞糖酵解能力。谷氨酰胺代谢失调破坏核苷酸合成促进肿瘤获得性耐药<sup>[66]</sup>。FA 正反馈激活 G 蛋白偶联受体 120 信号传导通过蛋白激酶 B/核转录因子 (AKT/Nuclear Factor-kappa B, AKT/NF- $\kappa$ B) 通路上调 ATP 结合盒转运蛋白以减少细胞内化疗药积累, 和肿瘤分级、侵袭和耐药显著相关; FA 转运蛋白 CD36 促进外源性 FA 摄取, ATP-柠檬酸裂解酶、脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FASN) 促进内源性 FA 从头合成, 在宫颈癌中表达均上调; 此外, FASN 通过调节膜脂的多不饱和度诱导耐药<sup>[66,71]</sup>。

#### 4.1.4 表观遗传重编程

表观遗传重编程是诱导细胞耐药表型的重要机制。特殊 RNA 的 m<sup>6</sup>A 修饰重编程可能是介导宫颈癌耐药的机制, 例如, m<sup>6</sup>A 修饰上调着丝粒蛋白 K 表达, 促进 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 (Wnt/ $\beta$ -catenin) 通路激活和 p53 泛素化从而抑制 p53 通路, 促进 DNA 修复介导铂类化疗药耐药; RNA 去甲基化酶脂肪量和肥胖关联蛋白和 m<sup>6</sup>A “reader” 胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2 通过 Warburg 效应和上皮-间质转化介导宫颈癌化疗耐药<sup>[72]</sup>; METTL3 通过招募 m<sup>6</sup>A “reader” YTH 结构域家族蛋白 1 增强己糖激酶 2 稳定性, 促进宫颈癌细胞的 Warburg 效应<sup>[73-75]</sup>。

特定 DNA 甲基化水平调控介导宫颈癌耐药。生长停滞和 DNA 损伤诱导蛋白 45a 等抑癌基因启动区高甲基化及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 31 等癌基因启

动区低甲基化和宫颈癌放疗化疗抵抗密切相关<sup>[76]</sup>。

ncRNA 调控基因表达通过参与药物外排、DNA 损伤修复、上皮-间质细胞转化、细胞凋亡和免疫抑制介导治疗抵抗。宫颈癌中, miR-499a、miR-181a、miR-6893、miR-20a、miR-21、miR-25-3p 和 miR-155 高表达及 miR-138、miR-210、miR-744、miR-214 和 miR-218 低表达介导顺铂耐药; miR-20a、miR-21 和 miR-375 高表达介导紫杉醇耐药; miR-181a 高表达及 miR-4429、miR-15a-3p 和 miR-125a 低表达介导放疗抵抗; miR-200 和 miR-155 低表达介导免疫治疗抵抗; miR-130a-3p 高表达介导激素治疗抵抗<sup>[77]</sup>。lncRNA AFAP1-AS1 上调通过 MAPK 和 AKT 信号通路促进宫颈癌细胞吉西他滨耐药<sup>[78]</sup>。circRNA 调节糖酵解介导耐药, 而环状 RNA-髓细胞增生原癌基因 (circ-myelocytomatosis, circ-MYC)/miR-577、circ-CDK17 和 circ\_0018289/miR-1294 及 circ-CCNB1/miR-370-3p 的靶向关系在宫颈癌进展中发挥重要作用, 促进宫颈癌细胞 Warburg 效应, 可能在介导宫颈癌耐药中发挥作用<sup>[67]</sup>。

#### 4.2 KIF14 在宫颈癌细胞耐药中的作用

WANG 等<sup>[51]</sup>发现, KIF14 在宫颈癌紫杉醇耐药组 (39/53 高表达) 和敏感组 (37/57 低表达) 中具有显著差异, 可能 KIF14 上调是介导宫颈癌紫杉醇耐药的重要原因。

Hela 细胞在依托泊苷处理后 KIF14 蛋白上调, 认为 DNA 损伤疗法引起 DNA 修复的核心成员 PI3K 样蛋白激酶—共介导失调毛细血管扩张症突变/Rad3 相关蛋白 (ataxia telangiectasia mutated/Rad3-related protein, ATM/ATR) 在 KIF14-S26 位点促进 KIF14 磷酸化 (p-KIF14) 而减少 KIF14 蛋白降解, 促进细胞中 KIF14 积累<sup>[7,79]</sup>。Hela 细胞在 DNA 损伤应激下通过表观遗传重编程上调 KIF14 蛋白水平, 从而触发假双极有丝分裂并减少多极有丝分裂来介导获得性耐药和肿瘤复发<sup>[79-81]</sup>。此外, KIF14 在包括宫颈癌在内的泛癌中促进耐药表型和 PI3K/AKT 磷酸化有关<sup>[11,48,50-51,53]</sup>, 该信号通路中 PIK3CA 作为宫颈癌中突变率最高的基因之一, 通过细胞周期、细胞凋亡和 DNA 损伤修复途径介导化疗耐药<sup>[62-64]</sup>。

#### 4.3 逆转宫颈癌细胞耐药的途径及 KIF14 靶向治疗的潜力

联合治疗、精准靶向治疗和阻断癌细胞营养来源有助于逆转治疗抵抗<sup>[68,82-83]</sup>。复发和转移患者常表现获得性耐药, 和剂量积累有关, 联合治疗可以使化疗药治疗剂量减少以减轻获得性耐药诱导效应<sup>[61,82]</sup>。宫颈癌获得性耐药和耐药相关基因、蛋白及其表观遗传修饰不可分割, 这些耐药相关生物分子有潜力



成为耐药预测和精准靶向治疗的靶点。miR-145 通过下调 MYC 可以抑制宫颈癌细胞 Warburg 效应, 推测通过 miRNA 调控阻断宫颈癌细胞营养来源可能阻止肿瘤进展和逆转耐药性<sup>[84]</sup>。

PI3K/AKT 通路基因突变在介导宫颈癌耐药中发挥关键作用, PI3K 抑制剂阿培司司针对 PIK3CA 可增强顺铂对宫颈癌的疗效<sup>[85]</sup>。紫杉醇联合 PI3K 抑制剂通过抑制细胞周期蛋白及其蛋白激酶的表达, 协同诱导癌细胞有丝分裂中 S/G2 期阻滞, 明显增强了紫杉醇敏感性<sup>[63]</sup>。

敲低 KIF14 通过抑制 PI3K/AKT 磷酸化增强了胆管癌和前列腺癌的化疗敏感性, 在宫颈癌中发现 KIF14 促进 AKT 磷酸化和紫杉醇耐药, 因此靶向 KIF14 可能提高宫颈癌细胞的化疗敏感性<sup>[10-11, 51]</sup>。铂类化疗药是宫颈癌首选化疗药, 其耐药是否受 KIF14 介导还有待研究。表观遗传重编程是逆转耐药最有希望的靶向治疗方式之一<sup>[86]</sup>。KIF14 表达受到多种形式的表观遗传修饰影响, 包括启动子 CpG 位点甲基化<sup>[29-30]</sup>、组蛋白去甲基化酶 KDM3A 间接调控<sup>[39]</sup>、宫颈癌中异常表达的 miR-144-3p 等靶向 KIF14 的 ncRNA<sup>[45, 87]</sup> 及 RNA m<sup>6</sup>A 修饰<sup>[47]</sup>, 通过表观遗传重编程调控 KIF14 表达进而逆转宫颈癌耐药未来有可能实现。目前已有表观遗传药物应用于肿瘤治疗, 如去甲基化药地西他滨在化疗耐药的结直肠癌细胞中能增加其对化疗的敏感度<sup>[88]</sup>。

## 5 小结

放化疗抵抗是肿瘤进展和预后不良的原因之一, 一直是个肿瘤治疗的巨大挑战。KIF14 作为有丝分裂的分子马达, 在包括宫颈癌在内的大多数肿瘤中都发挥促癌作用, 并受到多种形式的表观遗传重编程, 在许多肿瘤中介导了化疗耐药。本文对 KIF14 表达水平在泛癌中的变化及调控其表达的表观遗传重编程方式进行了阐述, 还对 KIF14 和肿瘤耐药的研究现状进行了陈述, 尤其讨论了 KIF14 对宫颈癌增殖、侵袭、迁移、耐药等恶性生物表型的影响和宫颈癌产生化疗耐药的机制, 分析 KIF14 作为表观遗传重编程的分子靶点逆转宫颈癌化疗耐药的可能性。由于耐药性是宫颈癌进展、复发、转移等难治性发展进程的原因之一, 因此, 需要加深对宫颈癌耐药表现及相关机制的认识, 对预防、预测及逆转耐药的研究在宫颈癌分级诊断、治疗、预后中非常重要。

## [参考文献]

[1] 王培宇, 黄祺, 王少东, 等. 《全球癌症统计数据 2022》要点解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2024, 31(7): 933-954. DOI:

10.7507/1007-4848.202405013.

- [2] CHEN X, JIANG H, XU H, *et al.* Cervical cancer screening: efficacy of PAX1 and JAM3 methylation assay in the triage of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US) [J/OL]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 1385[2024-12-07]. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-024-13082-z>. DOI: 10.1186/s12885-024-13082-z.
- [3] KONG L, XIAO X, WU H, *et al.* Triage performance of DNA methylation for women with high-risk human papillomavirus infection[J/OL]. Oncologist. 2024: oyae324[2024-12-07]. <https://academic.oup.com/oncolo/advance-article/doi/10.1093/oncolo/oyae324/7911806>. DOI:10.1093/oncolo/oyae324.
- [4] CHEN Y, WU J, ZHAI L, *et al.* Metabolic regulation of homologous recombination repair by MRE11 lactylation[J]. Cell, 2024, 187(2): 294-311.e21. DOI:10.1016/j.cell.2023.11.022.
- [5] CORSON T W, HUANG A, TSAO M S, *et al.* KIF14 is a candidate oncogene in the 1q minimal region of genomic gain in multiple cancers[J]. Oncogene, 2005, 24(30): 4741-4753. DOI: 10.1038/sj.onc.1208641.
- [6] SIDDIQUI N, STRAUBE A. The kinesin-3 family: long-distance transporters[M/OL]. Friel C T. editor. The Kinesin Superfamily Handbook: Transporter, Creator, Destroyer. Abingdon (UK): CRC Press, 2020[2024-12-07]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576846/>.
- [7] HIROKAWA N, NODA Y, TANAKA Y, *et al.* Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10: 682-696. DOI:10.1038/nrm2774.
- [8] BENOIT M P M H, ASENJO A B, PAYDAR M, *et al.* Structural basis of mechano-chemical coupling by the mitotic kinesin KIF14[J/OL]. Nature Communications. 2021, 12(1): 3637[2024-12-07]. <https://www.nature.com/articles/s41467-021-23581-3>. DOI:10.1038/s41467-021-23581-3.
- [9] ZHERNOV I, DIEZ S, BRAUN M, *et al.* Intrinsically disordered domain of kinesin-3 Kif14 enables unique functional diversity[J]. Curr Biol, 2020, 30(17): 3342-3351. DOI:10.1016/j.cub.2020.06.039.
- [10] JIANG W J, WANG J F, YANG X, *et al.* KIF14 promotes proliferation, lymphatic metastasis and chemoresistance through G3BP1/YBX1 mediated NF-κB pathway in cholangiocarcinoma[J]. Oncogene, 2023, 42: 1392-1404. DOI:10.1038/s41388-023-02661-2.
- [11] LIU L, LI M, ZHANG J, *et al.* KIF14 mediates cabazitaxel-docetaxel cross-resistance in advanced prostate cancer by promoting AKT phosphorylation[J/OL]. Arch Biochem Biophys, 2023, 737: 109551[2024-12-07]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003986123000504>. DOI:10.1016/j.abb.2023.109551.
- [12] ZHANG J, BURANJIANG G, MUTALIFU Z, *et al.* KIF14 affects cell cycle arrest and cell viability in cervical cancer by regulating the p27Kip1 pathway[J/OL]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 125 [2024-12-07]. <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-022-02585-3>. DOI:10.1186/s12957-022-02585-3.
- [13] THÉRIAULT B L, BASAVARAJAPPA H D, LIM H, *et al.* Transcriptional and epigenetic regulation of KIF14 overexpression in ovarian cancer[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(3): e91540[2024-12-07]. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0091540>. DOI: 10.1371/journal.pone.0091540.
- [14] KRUS I, BRYNYCHOVÁ V, HLAVÁČ V, *et al.* Single nucleotide

- variants in KIF14 gene may have prognostic value in breast cancer [J]. *Mol Diagn Ther*, 2022, 26(6): 665-678. DOI:10.1007/s40291-022-00616-z.
- [15] YANG Z, LI C, YAN C, *et al.* KIF14 promotes tumor progression and metastasis and is an independent predictor of poor prognosis in human gastric cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(1): 181-192. DOI:10.1016/j.bbadis.2018.10.039.
- [16] GE J X, DAI J, JI H Q, *et al.* Identification of tRF-29-79MP9P9NH 525 as a biomarker and tumor suppressor of gastric cancer via regulating KIF14/AKT pathway[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2025, 11: 238[2025-07-16]. <https://www.nature.com/articles/s41420-025-02514-9>. DOI:10.1038/s41420-025-02514-9.
- [17] JI J X, FU J. miR-17-3p facilitates aggressive cell phenotypes in colon cancer by targeting PLCD1 through affecting KIF14[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2023, 195(3): 1723-1735. DOI: 10.1007/s12010-022-04218-7.
- [18] PANNEKOEK W J, KOOISTRA M R, ZWARTKRUIS F J, *et al.* Cell-cell junction formation: the role of Rap1 and Rap1 guanine nucleotide exchange factors[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1788(4): 790-796. DOI:10.1016/j.bbamem.2008.12.010.
- [19] 白升伟. Rap1A 通过调控 MAPK/ERK 信号通路影响胶质母细胞瘤生物学功能[D]. 兰州: 兰州大学, 2023. DOI:10.27204/d.cnki.glzhu.2023.000693.
- [20] DEANS C, MAGGERT K A. What do you mean, “epigenetic”?[J]. *Genetics*, 2015, 199(4): 887-896. DOI:10.1534/genetics.114.173492.
- [21] HOLLIDAY D R. Epigenetics: an overview[J]. *Dev Genet*, 1994, 15(6): 453-457. DOI:10.1002/dvg.1020150602.
- [22] 高娜, 郭文杰, 刘芳, 等. 表观遗传修饰在肿瘤细胞周期调控中作用的研究进展[J]. *中国生物制品学杂志*, 2024, 37(9): 1146-1151. DOI:10.13200/j.cnki.cjb.004298.
- [23] DAI X F, REN T J, ZHANG Y X, *et al.* Methylation multiplicity and its clinical values in cancer[J/OL]. *Expert Rev Mol Med*, 2021, 23: e2[2024-12-07]. [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1462399421000041/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1462399421000041/type/journal_article). DOI: 10.1017/erm.2021.4.
- [24] ROBERTSON K D, JONES P A. DNA methylation: past, present and future directions[J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21(3): 461-467. DOI:10.1093/carcin/21.3.461.
- [25] 陈梦梦, 张炳强, 周阳, 等. DNA 甲基化检测在实体瘤早期诊断中的研究进展[J]. *工业微生物*, 2023, 53(4): 41-43. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6678.2023.04.012.
- [26] LEHTINEN M, PIMENOFF V N, NEDJAI B, *et al.* Assessing the risk of cervical neoplasia in the post-HPV vaccination era[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(6): 1060-1068. DOI:10.1002/ijc.34286.
- [27] LI M Z, ZHAO C, ZHAO Y, *et al.* Abstracts of 17th World Congress of the International Federation of Colposcopy and Cervical Pathology-IFCPC 2021: the effect of demethylation on proliferation and signaling pathways of cervical cancer cells[J/OL]. *Indian J Gynecol Oncolog*, 2021, 19(4): 65, s40944-021-00548-2 [2024-12-07]. <https://link.springer.com/10.1007/s40944-021-00548-2>. DOI:10.1007/s40944-021-00548-2.
- [28] KONG L H, WANG L H, WANG Z Y, *et al.* DNA methylation for cervical cancer screening: a training set in China[J/OL]. *Clin Epigenet*, 2020, 12(1): 91[2024-12-07]. <https://clinalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-020-00885-7>. DOI: 10.1186/s13148-020-00885-7.
- [29] ZENG Y, HE T, LIU J, *et al.* Bioinformatics analysis of multi-omics data identifying molecular biomarker candidates and epigenetically regulatory targets associated with retinoblastoma[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(47): e23314[2024-12-07]. <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000023314>. DOI: 10.1097/md.00000000000023314.
- [30] HAN B A, YANG X P, HOSSEINI D K, *et al.* Identification of candidate aberrantly methylated and differentially expressed genes in Esophageal squamous cell carcinoma[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10: 9735[2024-12-07]. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-66847-4>. DOI:10.1038/s41598-020-66847-4.
- [31] LAWRENCE M, DAUJAT S, SCHNEIDER R. Lateral thinking: how histone modifications regulate gene expression[J]. *Trends Genet*, 2016, 32(1): 42-56. DOI:10.1016/j.tig.2015.10.007.
- [32] HU Y, HE Z, LI Z, *et al.* Lactylation: the novel histone modification influence on gene expression, protein function, and disease[J/OL]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16(1): 72[2024-12-07]. <https://clinalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-024-01682-2>. DOI:10.1186/s13148-024-01682-2.
- [33] JIANG Y H, LI Y X, LIU C, *et al.* Isonicotinoylation is a histone mark induced by the anti-tuberculosis first-line drug isoniazid[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12: 5548[2024-12-07]. <https://www.nature.com/articles/s41467-021-25867-y>. DOI:10.1038/s41467-021-25867-y.
- [34] GJALTEMA R A F, ROTS M G. Advances of epigenetic editing[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2020, 57: 75-81. DOI: 10.1016/j.cbpa.2020.04.020.
- [35] TANG X, CAI W W, CHENG J, *et al.* The histone H3 lysine-27 demethylase UTX plays a critical role in colorectal cancer cell proliferation[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1): 144[2024-12-07]. <https://cancerci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-019-0841-y>. DOI:10.1186/s12935-019-0841-y.
- [36] WANG L, SHILATIFARD A. UTX mutations in human cancer[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(2): 168-176. DOI:10.1016/j.ccell.2019.01.001.
- [37] SCHULZ W A, LANG A, KOCH J, *et al.* The histone demethylase UTX/KDM6A in cancer: progress and puzzles[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(3): 614-620. DOI:10.1002/ijc.32116.
- [38] SECHLER M, PARRISH J K, BIRKS D K, *et al.* The histone demethylase KDM3A, and its downstream target MCAM, promote Ewing Sarcoma cell migration and metastasis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(29): 4150-4160. DOI:10.1038/onc.2017.44.
- [39] LIU J, ZHU M, XIA X, *et al.* Jumonji domain-containing protein 1A promotes cell growth and progression via transactivation of c-Myc expression and predicts a poor prognosis in cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 85151-85162. DOI: 10.18632/oncotarget.13208.
- [40] YIN X D, LI J Y, ZHAO J H, *et al.* Epigenetic modifications involving ncRNAs in digestive system cancers: focus on histone modification [J/OL]. *Clin Epigenet*, 2024, 16(1): 162[2024-12-07]. <https://clinalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-024-01773-0>. DOI:10.1186/s13148-024-01773-0.
- [41] XU H, ZHAO G, ZHANG Y, *et al.* Long non-coding RNA PAXIP1-AS1 facilitates cell invasion and angiogenesis of glioma by recruiting transcription factor ETS1 to upregulate KIF14 expression [J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 486[2024-12-07]. <https://www.nature.com/articles/s41416-019-0088-7>. DOI: 10.1186/s41416-019-0088-7.

- //jccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-019-1474-7. DOI:10.1186/s13046-019-1474-7.
- [42] LI Y, LI L, WANG Z, *et al.* LncMAP: Pan-cancer atlas of long noncoding RNA-mediated transcriptional network perturbations[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(3): 1113-1123. DOI: 10.1093/nar/gkx1311.
- [43] MENG F, ZHANG Z. microRNA-152 specifically targets kinesin family member 14 to suppress the advancement of bladder cancer cells via PI3K/AKT pathway[J/OL]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 692: 149337[2024-12-07]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X23014316>. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.149337.
- [44] LI Y, HONG X, ZHAI J, *et al.* Novel circular RNA circ-0002727 regulates miR-144-3p/KIF14 pathway to promote lung adenocarcinoma progression[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1249174[2024-12-07]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2023.1249174/full>. DOI:10.3389/fcell.2023.1249174.
- [45] SHOU Y, WANG X, LIANG Y, *et al.* Exosomes-derived miR-154-5p attenuates esophageal squamous cell carcinoma progression and angiogenesis by targeting kinesin family member 14[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 4610-4620. DOI:10.1080/21655979.2022.2037322.
- [46] 雷婷, 李云晖, 周焯, 等. RNA表观遗传修饰与免疫细胞功能调控[J]. *生命的化学*, 2024, 44(8): 1458-1466. DOI: 10.13488/j.smhx.20240073.
- [47] YANG Z Y, PENG B, PAN Y B, *et al.* Analysis and verification of N<sup>6</sup>-methyladenosine-modified genes as novel biomarkers for clear cell renal cell carcinoma[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 9473-9483. DOI:10.1080/21655979.2021.1995574.
- [48] SINGEL S M, CORNELIUS C, ZAGANJOR E, *et al.* KIF14 promotes AKT phosphorylation and contributes to chemoresistance in triple-negative breast cancer[J]. *Neoplasia*, 2014, 16(3): 247-56. DOI:10.1016/j.neo.2014.03.008.
- [49] EHRlichova M, MOHELNIKova-DUCHONOva B, HRDY J, *et al.* The association of taxane resistance genes with the clinical course of ovarian carcinoma[J]. *Genomics*, 2013, 102(2): 96-101. DOI:10.1016/j.ygeno.2013.03.005.
- [50] O' DONNELL J, ZHAO Z, BUCKINGHAM L, *et al.* Ipatasertib exhibits anti-tumorigenic effects and enhances sensitivity to paclitaxel in endometrial cancer *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. *Int J Oncol*, 2023, 63(3): 103[2024-12-07]. <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2023.5551>. DOI:10.3892/ijo.2023.5551.
- [51] WANG W, SHI Y, LI J, *et al.* Up-regulation of KIF14 is a predictor of poor survival and a novel prognostic biomarker of chemoresistance to paclitaxel treatment in cervical cancer[J/OL]. *Biosci Rep*, 2016, 36(2): e00315[2024-12-07]. <https://portlandpress.com/bioscierep/article/36/2/e00315/56220/Up-regulation-of-KIF14-is-a-predictor-of-poor>. DOI:10.1042/bsr20150314.
- [52] 李晓娜, 韩雪, 杨涛, 等. 抑制KIF14表达可增加肝癌细胞对紫杉醇敏感性[J]. *河北医科大学学报*, 2014, 35(8): 886-888. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2014.08.007.
- [53] CHENG C X, WU X X, SHEN Y, *et al.* KIF14 and KIF23 promote cell proliferation and chemoresistance in HCC cells, and predict worse prognosis of patients with HCC[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 13241-13257. DOI:10.2147/cmar.s285367.
- [54] 刘琼, 张欣, 冯燕, 等. 干扰KIF14基因对子宫内膜癌细胞顺铂耐药的影响[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(10): 2026-2029, 2250. DOI: 10.3969/j.issn.100458189.2021.10.002.
- [55] AHMED S M, THÉRIAULT B L, UPPALAPATI M, *et al.* KIF14 negatively regulates Rap1a - Radil signaling during breast cancer progression[J]. *J Cell Biol*, 2012, 199(6): 951-967. DOI: 10.1083/jcb.201206051.
- [56] XIAO L, ZHANG S S, ZHENG Q Y, *et al.* Dysregulation of KIF14 regulates the cell cycle and predicts poor prognosis in cervical cancer: a study based on integrated approaches[J/OL]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(11): e11363[2024-12-07]. [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-879X2021001100610&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2021001100610&tlng=en). DOI:10.1590/1414-431x2021e11363.
- [57] ALKARAIN A, SLINGERLAND J. Deregulation of p27 by oncogenic signaling and its prognostic significance in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2004, 6(1): 13-21. DOI:10.1186/bcr722.
- [58] LINDELL E, ZHONG L, ZHANG X. Quiescent cancer cells-a potential therapeutic target to overcome tumor resistance and relapse[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3762[2024-12-07]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/4/3762>. DOI:10.3390/ijms24043762.
- [59] 连晓莹, 蔡文华, 贾晶, 等. KIF14对黏着斑蛋白SVIL在细胞分裂沟中定位的作用[J]. *天津师范大学学报(自然科学版)*, 2025, 45(2): 25-31. DOI:10.19638/j.issn1671-1114.20250205.
- [60] KOH W J, ABU-RUSTUM N R, BEAN S, *et al.* Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(1): 64-84. DOI: 10.6004/jncn.2019.0001.
- [61] 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. DOI:10.6004/jncn.2023.0062.
- [62] EKSTEEN C, RIEDEMANN J, RASS A M, *et al.* A review: genetic mutations as a key to unlocking drug resistance in cervical cancer [J/OL]. *Cancer Control*, 2024, 31: 10732748241261539[2024-12-07]. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10732748241261539>. DOI: 10.1177/10732748241261539.
- [63] LIU J J, HO J Y, LEE H W, *et al.* Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signaling synergistically potentiates antitumor efficacy of paclitaxel and overcomes paclitaxel-mediated resistance in cervical cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3383[2024-12-07]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/14/3383>. DOI: 10.3390/ijms20143383.
- [64] DUMMLER B, OHSHIRO K, KUMAR R, *et al.* Pak protein kinases and their role in cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2009, 28(1): 51-63. DOI:10.1007/s10555-008-9168-1.
- [65] DASARI S, BERNARD TCHOUNWOU P. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 364-378. DOI:10.1016/j.ejphar.2014.07.025.
- [66] SHI J, SHEN Y, ZHANG J. Emerging roles of small extracellular vesicles in metabolic reprogramming and drug resistance in cancers [J/OL]. *Cancer Drug Resist*, 2024, 7: 38[2024-12-07]. <https://www.oaepublish.com/articles/cdr.2024.81>. DOI:10.20517/cdr.2024.81.
- [67] HSU C Y, HSU C Y, FAISAL A, *et al.* Exploring the impact of circRNAs on cancer glycolysis: insights into tumor progression and therapeutic strategies[J]. *Noncoding RNA Res*, 2024, 9(3): 970-994. DOI:10.1016/j.ncrna.2024.05.001.
- [68] YANG S M, KIM J, LEE J Y, *et al.* Regulation of glucose and

- glutamine metabolism to overcome cisplatin resistance in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *BMB Rep*, 2023, 56(11): 600-605.
- [69] CHENG Y, CHEN G, HONG L, *et al*. How does hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  participate in enhancing the glycolysis activity in cervical cancer?[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2013, 17(3): 305-311. DOI:10.1016/j.anndiagpath.2012.12.002.
- [70] WANG B Y, MAO Z H, YE J W, *et al*. Glycolysis induced by METTL14 is essential for macrophage phagocytosis and phenotype in cervical cancer[J]. *J Immunol*, 2024, 212(4): 723-736. DOI: 10.4049/jimmunol.2300339.
- [71] MOZIHIM A K, CHUNG I, SAID N A B M, *et al*. Reprogramming of fatty acid metabolism in gynaecological cancers: is there a role for oestradiol?[J/OL]. *Metabolites*, 2022, 12(4): 350[2024-12-07]. <https://www.mdpi.com/2218-1989/12/4/350>. DOI:10.3390/metabo12040350.
- [72] HU J, WANG S, LI X. A comprehensive review of m<sup>6</sup>A research in cervical cancer[J]. *Epigenomics*, 2024, 16(10): 753-773. DOI: 10.2217/epi-2024-0002.
- [73] WANG Q, GUO X, LI L, *et al*. N<sup>6</sup>-methyladenosine METTL3 promotes cervical cancer tumorigenesis and Warburg effect through YTHDF1/HK2 modification[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 911[2024-12-07]. <https://www.nature.com/articles/s41419-020-03071-y>. DOI:10.1038/s41419-020-03071-y.
- [74] LU X, LI R, YING Y, *et al*. Gene signatures, immune infiltration, and drug sensitivity based on a comprehensive analysis of m6a RNA methylation regulators in cervical cancer[J/OL]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 385[2024-12-07]. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-022-03600-7>. DOI:10.1186/s12967-022-03600-7.
- [75] LIN X, WANG F, CHEN J, *et al*. N<sup>6</sup>-methyladenosine modification of CENPK mRNA by ZC3H13 promotes cervical cancer stemness and chemoresistance[J/OL]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 19[2024-12-07]. <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-022-00378-z>. DOI:10.1186/s40779-022-00378-z.
- [76] ZHU H, ZHU H, TIAN M, *et al*. DNA methylation and hydroxymethylation in cervical cancer: diagnosis, prognosis and treatment[J/OL]. *Front Genet*, 2020, 11: 347[2024-12-07]. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2020.00347/full>. DOI:10.3389/fgene.2020.00347.
- [77] CHAUHAN P, PRAMODH S, HUSSAIN A, *et al*. Understanding the role of miRNAs in cervical cancer pathogenesis and therapeutic responses[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1397945[2024-12-07]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2024.1397945/full>. DOI:10.3389/fcell.2024.1397945.
- [78] WANG C Q, ZHANG T, ZHANG C H. LncRNA AFAP1-AS1 exhibits oncogenic characteristics and promotes gemcitabine-resistance of cervical cancer cells through miR-7-5p/EGFR axis[J]. *Oncol Res*, 2024, 32(12): 1867-1879. DOI:10.32604/or.2024.044547.
- [79] FAN G J, SUN L H, MENG L, *et al*. The ATM and ATR kinases regulate centrosome clustering and tumor recurrence by targeting KIFC1 phosphorylation[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12: 20[2024-12-07]. <https://www.nature.com/articles/s41467-020-20208-x>. DOI: 10.1038/s41467-020-20208-x.
- [80] FIRDOUS F, RAZA H G, CHOTANA G A, *et al*. Centrosome clustering & chemotherapy[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2023, 23(4): 429-451. DOI:10.2174/1389557522666220820113953.
- [81] XIAO Y X, YANG W X. KIFC1: a promising chemotherapy target for cancer treatment? [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(30): 48656-48670. DOI:10.18632/oncotarget.8799.
- [82] GEORGE I A, CHAUHAN R, DHAWALE R E, *et al*. Insights into therapy resistance in cervical cancer[J/OL]. *Adv Cancer Biol Metastasis*, 2022, 6: 100074[2024-12-07]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S266739402200048X>. DOI: 10.1016/j.adcanc.2022.100074.
- [83] PARK G B, JEONG J Y, CHOI S, *et al*. Glucose deprivation enhances resistance to paclitaxel via ELAVL2/4-mediated modification of glycolysis in ovarian cancer cells[J/OL]. *Anticancer Drugs*, 2022, 33(1): e370-e380[2024-12-07]. <https://journals.lww.com/10.1097/CAD.0000000000001215>. DOI:10.1097/cad.0000000000001215.
- [84] HU C C, LIU T Y, ZHANG W X, *et al*. miR-145 inhibits aerobic glycolysis and cell proliferation of cervical cancer by acting on MYC[J/OL]. *FASEB J*, 2023, 37(4): e22839[2024-12-07]. <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.202201189RR>. DOI: 10.1096/fj.202201189RR.
- [85] WEI Y, LIN S T, ZHI W H, *et al*. Genomic analysis of cervical carcinoma identifies Alpelisib as a therapeutic option for PIK3CA-mutant cervical carcinoma via the PI3K/AKT pathway[J/OL]. *J Med Virol*, 2023, 95(3): e28656[2024-12-07]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.28656>. DOI:10.1002/jmv.28656.
- [86] MIRANDA FURTADO C L, DOS SANTOS LUCIANO M C, SILVA SANTOS R D, *et al*. Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment[J]. *Epigenetics*, 2019, 14(12): 1164-1176. DOI: 10.1080/15592294.2019.1640546.
- [87] HU B, YUAN J. Effect of circPUM1 on radioresistance of cervical cancer cells through targeting miR-144-3p[J]. *Zhejiang da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022, 51(2): 215-224. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2022-0021.
- [88] 施路. 低剂量去甲基化药物地西他滨逆转化疗耐药消化道肿瘤敏感性的机制研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2018.

[收稿日期] 2024-12-28

[修回日期] 2025-07-17

[本文编辑] 黄静怡