

网络出版时间:2025-11-13 11:28:49 网络出版地址:<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20251202.1334.021>

## 宫颈癌嗜神经浸润对预后的预测作用及影响因素分析

张美玲<sup>1,2,3,4</sup>,李敏<sup>1,5,6,7</sup>,魏兆莲<sup>1,2,5,7</sup>,黄苗苗<sup>1,2,3,4</sup>,杜晓刘<sup>8</sup>

(<sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230022;<sup>2</sup>国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室,合肥 230022;<sup>3</sup>出生人口健康教育部重点实验室,合肥 230022;<sup>4</sup>生命资源保存与人工器官教育部工程研究中心,合肥 230022;<sup>5</sup>生殖健康与遗传安徽省重点实验室,合肥 230022;  
<sup>6</sup>安徽省生命资源保存与人工器官工程技术研究中心,合肥 230022;

<sup>7</sup>安徽省转化医学研究院,合肥 230022;<sup>8</sup>安徽医科大学第一附属医院病理科,合肥 230022)

**摘要** 目的 探究肿瘤细胞嗜神经浸润对宫颈癌预后的作用,并挖掘宫颈癌患者嗜神经浸润发生的早期预测因素。方法 回顾性分析 551 例宫颈癌患者的临床病理资料和生存数据。将患者分为生存组( $n=477$ )和死亡组( $n=74$ )。采用独立样本  $t$  检验、Wilcoxon 秩和检验和  $\chi^2$  检验对两组基础资料进行比较分析;通过多因素二分类 Logistic 逐步回归分析筛选与死亡相关的独立危险因素。同时,使用单因素 Logistic 回归分析嗜神经浸润的预测因素,基于多因素回归方程构建宫颈癌嗜神经浸润的预测模型,最后利用 ROC 曲线评估该模型的预测价值。**结果** 宫颈癌患者的临床病理资料中嗜神经浸润、淋巴转移和术后病理分期较高对患者不良预后结局有影响( $P < 0.05$ )。淋巴血管浸润、癌灶宫旁侵犯和癌灶浸润深度  $\geq 1/2$  为预测嗜神经浸润发生的重要预测因子,多因素模型曲线下面积为 0.80,预测价值较高。**结论** 嗜神经浸润是宫颈癌患者发生不良预后的独立危险因素,且可以通过构建的多因素模型有效预测嗜神经浸润的发生。

**关键词** 嗜神经浸润;子宫颈癌;临床病理特点;独立危险因素;预后;辅助治疗

**中图分类号** R 737.33

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2025)12-2363-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.12.021

宫颈癌是全球女性常见的恶性肿瘤之一。在中国,每年约有 10.6 万女性新确诊为宫颈癌,其中约 4.8 万例患者死亡<sup>[1]</sup>。早期宫颈癌的首选治疗方法为根治性子宫切除术,术后主要根据手术-病理分期及病理危险因素决定是否进行辅助放化疗以改善预后。

嗜神经浸润(perineural invasion, PNI)是指肿瘤细胞包围或侵袭神经鞘层,并沿神经纤维扩散转移的现象,研究表明 PNI 在头颈部、消化道等多种恶性肿瘤中普遍存在,并且是肿瘤局部复发及预后不良的重要指标<sup>[2-5]</sup>。已有研究<sup>[6]</sup>报道宫颈癌的预后与间质浸润深度、临床分期、淋巴结转移及病理类型等因素有关,但 PNI 对宫颈癌预后的影响报道较少,且目前尚未明确是否能够在癌症早期有效预测 PNI 的发生。因此,该文旨在探讨 PNI 与宫颈癌预后及

临床病理特征的关系,挖掘 PNI 发生的早期高风险因素,以期为临床医生选择治疗方案及评估预后提供参考依据。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取 2017 年 1 月—2023 年 12 月在安徽医科大学第一附属医院妇科病区因宫颈癌行住院手术治疗的 551 例患者为研究对象。所有患者术前进行国际妇产科联盟分期评价,均为 I A ~ II A 期,行广泛性子宫切除 + 盆腔淋巴结清扫,加或不加腹主动脉旁淋巴结活检术,根据术中情况联合术后病理调整术后分期;患者术前均未行辅助放疗或化疗。排除标准:临床资料或生存结局失访的患者;合并其他恶性肿瘤如乳腺癌、肝癌、胃癌或者继发性宫颈癌患者。最终,根据患者术后生存情况,分为生存组( $n=477$ )和死亡组( $n=74$ )。本研究经安徽医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准(批准号: PJ2021-15-28),患者均知情同意。

**1.2 基础资料** 收集患者的一般资料,包括年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、基础疾病发生情况(高血压、糖尿病)。通过电子病历系统,收

2025-08-05 接收

基金项目:安徽省高校自然科学重点研究项目(编号:KJ2019A0288)

作者简介:张美玲,女,主治医师;

黄苗苗,男,副主任医师,通信作者,E-mail:huangmiaomiao@ahmu.edu.cn

集患者的临床资料,包括癌症相关临床症状(如是否有阴道流血、流液、宫颈接触性出血或其他症状)以及血清肿瘤标志物水平,包括鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)。

**1.3 临床病理资料** 所有患者均在术前评估后行手术治疗,均为经腹手术。对患者术后病理结果进行收集,包含病理类型、病理分级、肿瘤最大直径、PNI情况、淋巴血管浸润情况(lymphovascular space invasion, LVSI)、肿瘤浸润深度、淋巴转移情况、宫旁侵犯情况、切缘是否阳性、术后改良病理分期和术后是否有病理升级。通过电话随访,确定患者的生存情况,并随访患者的复发情况,主要通过影像学检查来判定。

**1.4 标本处理** 对患者的术后病理切片行苏木精-伊红染色,并使用s100蛋白免疫组化染色检测辅助诊断,由至少2名高年资病理学医师进行判断,当肿瘤细胞累及超过1/3的神经周长或浸润三层神经鞘的任何一层被认为是有PNI的发生<sup>[7]</sup>。

**1.5 统计学处理** 采用SPSS 24.0统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对两组基础数据进行正态检验,若为正态分布,则采用独立样本t检验,反之使用Wilcoxon秩和检验进行分析;计数资料使用 $\chi^2$ 检验分析;进一步使用多因素二分类Logistic逐步回归分析筛选出宫颈癌患者死亡的独立危险因素。同时,以PNI的发生作为因变量,通过单因素Logistic回归和多因素二分类Logistic回归分析临床病理资料与PNI的关联。使用ROC曲线分析PNI独立危险因子的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床及病理资料比较** 生存组和死亡组患者间基础数据比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组临床及病理资料分析提示,患者在手术方式、病理类型、病理分级、肿瘤最大直径、宫旁侵犯情况、切缘阳性和肿瘤浸润深度间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。但在PNI的发生、LVSI、淋巴结转移、术后病理分期为Ⅲ期以上的比较中,死亡组的发生率均升高( $P < 0.05$ )。其中,死亡组中PNI的发生率高达31.08%,达到生存组的近2

倍。见表1。

**2.2 宫颈癌患者发生死亡的独立预测因素** 将PNI、LVSI、淋巴转移情况、术后病理分期为Ⅲ期以上纳入多因素Logistic回归模型中,使用逐步回归方法分析,最终得到PNI、淋巴转移阳性、术后病理分期为Ⅲ期以上为死亡的独立预测因子,该模型在对死亡预测的曲线下面积为0.71,具有较好的预测价值。见表2。

**2.3 PNI与临床病理特征的关联** PNI的发生与患者年龄、BMI、是否有高血压、是否有糖尿病、宫颈癌病理类型、病理分级、肿瘤最大直径、切缘阳性等均无统计学关联,而与早期阴道出血症状、SCC水平、LVSI、淋巴转移、术后病理分期、宫旁侵犯、癌灶浸润深度具有明显关联( $P < 0.05$ )。见表3。

**2.4 PNI预测模型的构建** 将阴道出血症状、SCC水平、LVSI、淋巴转移、术后病理分期、宫旁侵犯、癌灶浸润深度7个与PNI关联的指标纳入多因素二分类Logistic回归方程中,采用逐步回归法分析。最终,确定了LVSI、宫旁侵犯和癌灶浸润深度 $\geq 1/2$ 为预测PNI发生的独立危险因素,该预测模型曲线下面积为0.80,95%CI范围为0.76~0.84,预测灵敏度为98.10%,特异度为64.60%。见表4和图1。

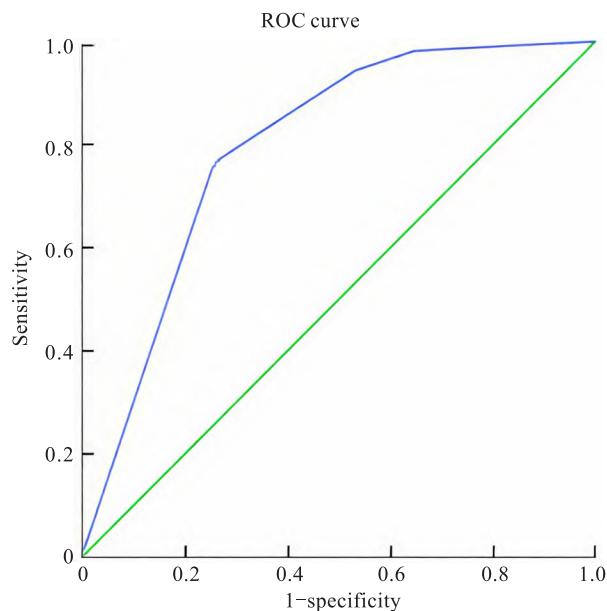


图1 多因素回归模型对PNI的预测价值分析  
Fig. 1 Predictive value analysis of the multivariate regression model for PNI

## 3 讨论

PNI主要表现为肿瘤沿神经浸润和转移,轴突

表1 两组患者临床及病理资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]Tab. 1 Comparison of clinicopathological characteristics between two groups of patients [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

Characteristic	Survival (n=477)	Death (n=74)	t/ $\chi^2/Z$ value	P value
Age (years)	49.89 ± 9.19	51.05 ± 9.12	-1.01	0.31
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.75 ± 3.20	23.68 ± 3.20	0.19	0.85
Hypertension	26(5.45)	4(5.41)	<0.001	1.00
Diabetes mellitus	14(2.94)	1(1.35)	0.66	0.44
Related symptoms				
Vaginal bleeding	215(45.07)	33(44.59)	0.01	0.94
Vaginal discharge	53(11.11)	14(18.92)	3.66	0.06
Cervical contact bleeding	234(49.06)	36(48.65)	<0.001	0.95
Other symptoms	18(3.78)	3(4.05)	<0.001	1.00
Serum tumor markers				
SCC (ng/mL)	4.46 ± 7.74	5.97 ± 8.31	-0.65	0.51
CA125 (U/mL)	20.68 ± 25.95	21.94 ± 34.04	-0.44	0.66
CA199 (U/mL)	25.82 ± 123.70	21.40 ± 31.89	-0.59	0.55
CEA(ng/mL)	2.50 ± 3.51	4.54 ± 7.87	-1.83	0.07
AFP(ng/mL)	2.28 ± 1.28	2.17 ± 0.84	-0.55	0.58
Histological type				
Adenocarcinoma	64(13.42)	15(20.27)	2.45	0.12
Squamous cell carcinoma	403(85.49)	56(75.68)	3.58	0.06
Poorly differentiated	104(21.80)	22(29.73)	2.28	0.13
Tumor size >4 cm	90(18.87)	14(18.92)	<0.001	0.99
PNI	82(17.19)	23(31.08)	8.01	0.01
LVSI	210(44.03)	43(58.11)	5.12	0.02
Lymph node metastasis	90(18.87)	27(36.49)	11.89	<0.001
Postoperative pathology stage (≥Ⅲ)	91(19.08)	22(29.73)	4.46	0.04
Parametrial invasion	8(1.68)	2(2.70)	0.02	0.88
Positive margins	5(1.05)	0(0)	0.78	1.00
Stromal invasion (≥1/2)	288(60.38)	48(64.86)	0.54	0.46
Postoperative adjuvant therapy				
Radiotherapy	313(65.62)	44(59.46)	1.07	0.30
Chemotherapy	293(61.43)	42(56.76)	0.59	0.44

表2 多因素二分类 Logistic 回归分析模型相关参数

Tab. 2 Parameters of the multivariable binary Logistic regression model

Variable	P value	OR value	95% CI lower limit	95% CI upper limit
PNI	0.02	1.97	1.10	3.54
Lymph node metastasis	<0.001	42.47	4.85	371.97
Postoperative pathology stage (≥Ⅲ)	<0.001	0.01	0.01	0.36

表3 PNI 与临床病理特征的关联分析

Tab. 3 Correlation of PNI with clinicopathological features

Variable	P value	OR value	95% CI lower limit	95% CI upper limit
Vaginal bleeding	0.01	1.74	1.14	2.68
SCC	<0.001	1.05	1.02	1.08
LVSI	<0.001	7.03	4.17	11.87
Lymph node metastasis	<0.001	4.12	2.60	6.53
Postoperative pathology stage (≥Ⅲ)	<0.001	4.41	2.77	7.02
Parametrial invasion	<0.001	10.55	2.68	41.51
Stromal invasion (≥1/2)	<0.001	14.55	6.25	33.87

再生,随后肿瘤沿神经定向迁移和侵袭是PNI发生的关键步骤,其发生依赖神经与肿瘤的动态串扰,涉

及复杂的分子和细胞机制<sup>[8]</sup>。PNI发生时,受影响的神经就会成为肿瘤细胞的避难所,使其利用神经

表 4 多因素二分类 Logistic 回归分析模型相关参数及预测价值

Tab. 4 Multivariate binary Logistic regression model parameters and predictive values

Variable	P value	OR value	95% CI lower limit	95% CI upper limit
LVSI	<0.001	3.83	2.10	6.97
Parametrial invasion	0.02	11.92	1.43	99.27
Stromal invasion ( $\geq 1/2$ )	<0.001	7.58	3.16	18.20

结构作为转移途径,逃避免疫清除和产生化疗耐药性,最终影响患者的生存<sup>[9]</sup>。PNI 对宫颈癌预后的影响尚存争议。Horn et al<sup>[10]</sup>研究发现 PNI 阳性患者 5 年总生存率降低,Chen et al<sup>[11]</sup>进一步通过多中心回顾性研究证明 PNI 是 5 年总生存率和无病生存率的独立风险因素,PNI 可能作为新的高风险因素,然而亦有研究认为 PNI 与宫颈癌预后并无明显关联<sup>[12-13]</sup>。

本研究对宫颈癌死亡相关预测因素进行分析,结果提示 PNI 是宫颈癌预后的重要独立危险因素。与其他宫颈癌预后因素分析的结果不同,逐步回归模型中最终并未纳入 LVSI、病理分期等高危因素,推测可能与 PNI 和多种病理特征直接关联,是导致 LVSI、淋巴转移、术后病理分期较高的重要因素,因此 PNI 也具有独立的预测效应。此外,PNI 还与淋巴转移、宫旁侵犯等临床病理特征具有相关性,与既往研究结果一致<sup>[11,14]</sup>。

PNI 的起始信号和细胞相互作用机制尚未完全阐明,为改善术后生活质量而提出的保留神经根治性子宫切除术仅适用于 PNI 阴性宫颈癌患者,而 PNI 阳性的患者不适合该术式。因此,探索术前及术中 PNI 有效预测指标具有重要临床价值。目前 PNI 诊断主要依赖术后标本病理检查,缺乏术前或术中识别 PNI 的方法<sup>[15]</sup>。研究表明,术前 CT 检查或磁共振成像对口腔鳞状细胞癌<sup>[16]</sup>、前列腺癌<sup>[17]</sup>和结直肠癌<sup>[18]</sup>诊断 PNI 具有较好的临床意义。影像学技术在宫颈癌术前识别 PNI 的作用尚未明确,目前仍缺乏可用于 PNI 术前评估与预测的合适临床特征或生物学标志物。通过探究宫颈癌患者基础资料与 PNI 发生的关联,在单因素分析和多因素回归方程中,LVSI、癌灶宫旁侵犯、癌灶浸润深度较深均为 PNI 发生的有利预测因子,基于此构建的多因素模型具有较好的预测价值,AUC 达到 0.80。此外术前阴道出血症状发生和血清 SCC 的变化虽在单因素分析中具有统计学意义,但在多因素回归分析中,预测效能欠佳,最终未被纳入回归模型。推测此结果可能因这 2 种术前指标通过某种中介变量影响 PNI 发生,当多因素校正后效应恢复,且随访人群中

鳞癌患者占比较高(生存组 85.49%,死亡组 75.68%)。尽管如此,课题组认为术前出现阴道出血及 SCC 水平升高可以作为预测 PNI 发生的重要参考因子,可以作为临床医生关注高风险 PNI 患者的因素,但其具体作用机制尚不明确。此外,PNI 的发生是否与肿瘤细胞相关的趋化因子等生物学标志物相关,需要进一步机制研究探索。

本研究证实 PNI 在宫颈癌预后中有重要作用,其与不良病理结局具有相关性,并是术后病理分期升级的重要因素。其中 LVSI、术中发现癌灶宫旁侵犯及较深的浸润深度可作为临床早期预测 PNI 的参考因素。此外,本研究还证实了 PNI 在预测宫颈癌患者死亡风险中的重要作用,也为探索 PNI 预测因子提供新思路。

## 参考文献

- [1] Ding W, Ma Y, Ma C, et al. The lifetime cost estimation of human papillomavirus-related diseases in China: a modeling study [J]. *J Transl Int Med*, 2021, 9(3): 200-11. doi: 10.2478/jtim-2021-0039.
- [2] Park J, Megow A, Swalling A, et al. Prognosis of oral squamous cell carcinoma with perineural invasion: a comparative study of classification types [J]. *Clin Otolaryngol*, 2020, 45(1): 99-105. doi: 10.1111/coa.13472.
- [3] Kinugasa T, Mizobe T, Shiraiwa S, et al. Perineural invasion is a prognostic factor and treatment indicator in patients with rectal cancer undergoing curative surgery: 2000-2011 data from a single-center study [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(7): 3961-8. doi: 10.21873/anticancres.11780.
- [4] Furuhashi S, Sakaguchi T, Murakami T, et al. Tenascin C in the tumor-nerve microenvironment enhances perineural invasion and correlates with locoregional recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Pancreas*, 2020, 49(3): 442-54. doi: 10.1097/mpa.0000000000001506.
- [5] Zhao B, Lv W, Mei D, et al. Perineural invasion as a predictive factor for survival outcome in gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Pathol*, 2020, 73(9): 544-51. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206372.
- [6] Wang M, Yuan B, Zhou Z H, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of cervical adenocarcinoma [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7506. doi: 10.1038/s41598-021-86786-y.

- [7] Liebig C, Ayala G, Wilks J A, et al. Perineural invasion in cancer [J]. *Cancer*, 2009, 115 (15) : 3379 – 91. doi: 10.1002/cncr.24396.
- [8] Liu Q, Ma Z, Cao Q, et al. Perineural invasion-associated biomarkers for tumor development [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155 : 113691. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113691.
- [9] Jiang S H, Zhang X X, Hu L P, et al. Systemic regulation of cancer development by neuro-endocrine-immune signaling network at multiple levels [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8 : 586757. doi: 10.3389/fcell.2020.586757.
- [10] Horn L C, Meinel A, Fischer U, et al. Perineural invasion in carcinoma of the cervix uteri-prognostic impact [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(10) : 1557 – 62. doi: 10.1007/s00432-010-0813-z.
- [11] Chen X, Duan H, Zhao H, et al. Perineural invasion in cervical cancer: a multicenter retrospective study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2024, 50(6) : 108313. doi: 10.1016/j.ejso.2024.108313.
- [12] Cho H C, Kim H, Cho H Y, et al. Prognostic significance of perineural invasion in cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2013, 32(2) : 228 – 33. doi: 10.1097/pgp.0b013e318257df5f.
- [13] Tavares M B A C, Sousa R B, Silva T O E, et al. Prevalence of prognostic factors for cancer of the uterine cervix after radical hysterectomy [J]. *Sao Paulo Med J*, 2009, 127(3) : 145 – 9. doi: 10.1590/s1516-31802009000300007.
- [14] Wan T, Tu H, Liu L, et al. Perineural invasion should be regarded as an intermediate-risk factor for recurrence in surgically treated cervical cancer: a propensity score matching study [J]. *Dis Markers*, 2021, 2021 : 1375123. doi: 10.1155/2021/1375123.
- [15] Zhu Y, Zhang G N, Shi Y, et al. Perineural invasion in cervical cancer: pay attention to the indications of nerve-sparing radical hysterectomy [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(9) : 203. doi: 10.21037/atm.2019.04.35.
- [16] Sakuragi N, Murakami G, Konno Y, et al. Nerve-sparing radical hysterectomy in the precision surgery for cervical cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2020, 31(3) : e49. doi: 10.3802/jgo.2020.31.e49.
- [17] Zhang Y Y, Mao H M, Wei C G, et al. Development and validation of a biparametric MRI deep learning radiomics model with clinical characteristics for predicting perineural invasion in patients with prostate cancer [J]. *Acad Radiol*, 2024, 31(12) : 5054 – 65. doi: 10.1016/j.acra.2024.07.013.
- [18] Ma J, Guo D, Miao W, et al. The value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT-based radiomics in predicting perineural invasion and outcome in non-metastatic colorectal cancer [J]. *Abdom Radiol*, 2022, 47(4) : 1244 – 54. doi: 10.1007/s00261-022-03453-0.

## The predictive role of perineural invasion in cervical cancer prognosis and analysis of influencing factors

Zhang Meiling<sup>1,2,3,4</sup>, Li Min<sup>1,5,6,7</sup>, Wei Zhaolian<sup>1,2,5,7</sup>, Huang Miaomiao<sup>1,2,3,4</sup>, Du Xiaoliu<sup>8</sup>

(<sup>1</sup>*Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;*

<sup>2</sup>*NHC Key Laboratory of Study on Abnormal Gametes and Reproductive Tract, Hefei 230022;*

<sup>3</sup>*Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle, Ministry of Education of the People's Republic of China, Hefei 230022; <sup>4</sup>*Engineering Research Center of Biopreservation and Artificial Organs, Ministry of Education, Hefei 230022;**

<sup>5</sup>*Anhui Province Key Laboratory of Reproductive Health and Genetics, Hefei 230022;*

<sup>6</sup>*Biopreservation and Artificial Organs, Anhui Provincial Engineering Research Center, Hefei 230022;*

<sup>7</sup>*Anhui Provincial Institute of Translational Medicine, Hefei 230022;*

<sup>8</sup>*Dept of Pathology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)*

**Abstract Objective** To explore the effect of tumor cell perineural invasion on the prognosis of cervical cancer and the early predictive factors of perineural invasion in patients with cervical cancer. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical, pathological, and survival data of 551 patients with cervical cancer. These patients were categorized into a survival group ( $n = 477$ ) and a death group ( $n = 74$ ). The baseline characteristics of the two groups were compared using independent samples *t*-tests, Wilcoxon rank-sum tests, and chi-square tests. Multivariate binary Logistic stepwise regression analysis was employed to identify independent risk factors associated with mortality. In addition, univariate Logistic regression analysis was performed to determine predictive factors for perineural invasion. A predictive model for perineural invasion in cervical cancer was subsequently developed based on the multivariate regression equation, and its predictive accuracy was assessed using the ROC curve. **Results** In the basic data of cervical cancer patients, the high level of perineural invasion, lymphatic metastasis and postoperative pathological stage in pathological data had an impact on the poor prognosis of patients ( $P < 0.05$ ), Lympho-

网络出版时间:2025-11-13 10:00:02 网络出版地址:<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20251202.1335.022>

## 机器学习联合生物信息学 探究系统性红斑狼疮诊断相关生物标志物

唐然<sup>1,2</sup>,蒋格格<sup>1,2</sup>,孟祥文<sup>1,2</sup>,蔡政<sup>1,2</sup>,金莉<sup>3</sup>,项楠<sup>3</sup>,张敏<sup>3</sup>,贾晓益<sup>1,2</sup>

[<sup>1</sup>安徽中医药大学药学院,合肥 230012;<sup>2</sup>安徽省活性天然产物重点实验室,合肥 230012;

[<sup>3</sup>中国科学大学附属第一医院(安徽省立医院)风湿免疫科,合肥 230001]

**摘要** 目的 基于机器学习算法和结构生物学预测,筛选系统性红斑狼疮(SLE)的潜在生物标志物,揭示其作用机制,为SLE诊断和治疗提供新靶点。**方法** 利用随机森林(RF)、极限梯度提升算法(XGBoost)、支持向量机(SVM)、最小绝对收缩和选择算子(LASSO)4种机器学习算法,分析基因表达综合数据库GEO(数据集:GSE121239和GSE11907)中SLE患者基因表达数据,筛选关键标志物。收集SLE患者外周血单个核细胞(PBMCs),采用RT-qPCR法检测差异基因的表达水平。利用GSEA富集分析来确定生物标志物相关通路。应用CIBERSORT免疫浸润分析和蛋白互作网络计算样本免疫细胞浸润丰度。分析单细胞数据在免疫细胞中的基因表达特异性,并结合AlphaFold3(AF3)预测相互作用关系。**结果** 多种算法一起筛选出独特的标记基因HERC5;多个数据集的表达分析显示,与正常组相比,HERC5在SLE中高表达( $P < 0.05$ ),RT-qPCR验证了相同的趋势( $P = 0.0062$ )。功能富集分析确定SLE中HERC5促进的主要途径为干扰素受体信号通路( $P < 0.05$ )。免疫浸润分析显示HERC5与免疫细胞密切相关(中性粒细胞: $r = 0.39, P < 0.05$ ;记忆B细胞: $r = 0.33, P < 0.05$ ;激活的树突状细胞: $r = 0.52, P < 0.05$ )。大多数HERC5相关相互作用蛋白与SLE相关,HERC5及其相关基因的潜在转录因子也与免疫反应显著相关。**结论** HERC5基因是SLE重要的生物标志物,其可能通过干扰素通路促进SLE进展,为SLE诊断和治疗提供新靶点。

**关键词** 系统性红斑狼疮;机器学习;生物信息学;HERC5;干扰素通路;生物标志物

**中图分类号** R 285

**文献标志码** A 文章编号 1000-1492(2025)12-2368-10

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.12.022

自身免疫性疾病是一类机体对自身抗原产生免疫应答进而引发自身组织损害的疾病,病因复杂,涉及遗传和环境等因素<sup>[1]</sup>。系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)是一种典型的慢性自身免

疫性疾病,该病核心特点是免疫系统过度激活,导致皮肤、肾脏等多脏器功能损伤<sup>[2]</sup>。然而,SLE的发病机制尚不清楚。目前,SLE患者的临床症状轻重不一,且临床表现具有高度异质性,导致其诊断和治疗极具挑战性。

目前,SLE的诊断主要基于欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会分类标准,结合抗双链DNA抗体、抗核抗体和抗史密斯抗体等血清标志物及临床表现<sup>[3]</sup>。尽管一些新型基因标志物如黏病毒耐受蛋白2、Deltex E3泛素连接酶和Dickkopf相关蛋白1等<sup>[4-6]</sup>显示出潜在的诊断价值,但其临床应用仍受限于敏感性和特异性不足等问题,仍需进一步探索

2025-08-22 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82074090);安徽省教育厅重点项目(编号:2024AH052061、2024AH040154)

作者简介:唐然,男,硕士研究生;

张敏,女,副主任医师,硕士生导师,通信作者,E-mail:[doczhangmin@ustc.edu.cn](mailto:doczhangmin@ustc.edu.cn);

贾晓益,女,教授,博士生导师,通信作者,E-mail:[jiaxy@ahcm.edu.cn](mailto:jiaxy@ahcm.edu.cn)

vascular space invasion, parametrial involvement, and tumor invasion depth  $\geq 1/2$  were identified as significant predictors of PNI. The predictive value was the best in the multivariate model (Area under the curve = 0.80).

**Conclusion** Perineural invasion is an independent risk factor for poor prognosis of cervical cancer patients, and the occurrence of perineural invasion can be effectively predicted by the constructed multivariate mode.

**Key words** perineural invasion; cervical cancer; clinicopathological features; independent risk factor; prognosis; adjuvant therapy

**Fund program** Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. KJ2019A0288)

**Corresponding author** Huang Miao, E-mail:[huangmiao@ahmu.edu.cn](mailto:huangmiao@ahmu.edu.cn)