

综述

转移相关基因家族与宫颈癌关系的研究进展

吕佳玟^{1,2}, 卢丹^{1,2}

[1. 扬州大学附属苏北人民医院, 江苏 扬州, 225001;

2. 扬州大学医学院(转化医学研究院), 江苏 扬州, 225001]

摘要: 宫颈癌是原发于子宫颈部位的恶性肿瘤, 其是女性生殖道最常见的恶性肿瘤。近年来, 随着对肿瘤机制的深入研究, 肿瘤形成和转移信号通路中的关键调控因子——被发现, 其中转移相关基因(MTA)是一类新发现的肿瘤进展相关基因家族。研究证明, MTA 家族与妇科恶性肿瘤的发生密切相关, 但针对宫颈癌的相关性研究尚少。本文对 MTA 家族与宫颈癌之间的关系进行阐述, 以明确其在宫颈癌发生与发展中的作用, 从而为宫颈癌的预防、诊断、预后评估和治疗提供新的视角。

关键词: 宫颈癌; 转移相关基因; 人乳头瘤病毒; 宫颈上皮内瘤变; 结构特点; 妇科恶性肿瘤

中图分类号: R 711.74; R 329.2; R 271.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2025)04-129-05 DOI: 10.7619/jcmp.20242655

Research progress in relationship between metastasis-associated gene family and cervical cancer

LYU Jiawen^{1,2}, LU Dan^{1,2}

[1. Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001;

2. School of Medicine of Yangzhou University (Institute of Translational Medicine), Yangzhou, Jiangsu, 225001]

Abstract: Cervical cancer is a malignant tumor that originates in the cervix of the uterus, which is the most common malignant tumor in the female reproductive tract. In recent years, with the deepening understanding of tumor mechanisms, key regulatory factors in tumor formation and metastasis signaling pathways have been identified. Among these, the metastasis-associated gene (MTA) family represents a newly discovered group of genes associated with tumor progression. Studies have demonstrated that the MTA family is closely related to the development of gynecological malignancies; however, research specifically addressing its association with cervical cancer remains limited. This review aimed to elucidate the relationship between the MTA family and cervical cancer, to clarify their roles in the initiation and progression of the disease, thereby providing new roles for the prevention, diagnosis, prognosis, and treatment of cervical cancer.

Key words: cervical cancer; metastasis-associated genes; human papillomavirus; cervical intraepithelial neoplasia; structural characteristics; gynecological malignancies

宫颈癌是全球女性第4大常见恶性肿瘤, 是女性癌症死亡的主要原因之一, 每年约有530 000例新发病例和270 000例死亡病例, 且大部分发生在发展中国家^[1]。及时发现宫颈癌并进行有效治疗可以显著降低病死率, 目前早期筛查方法包括巴氏涂片检查、醋酸白试验(VIA)、液基细胞学检查(LBC)和人乳头瘤病毒检测等^[2], 但其平均敏感度和特异性欠佳, 多会造成漏诊现象。据统计, 超过30%的患者死于复发和转移, 所以亟

需寻找新的肿瘤标志物及新的治疗方法。研究表明, 某些蛋白在肿瘤的转移过程中起着重要的作用, 其中转移相关基因(MTA)蛋白是近年来发现的与肿瘤发生、发展及转移密切相关的蛋白之一。本文将综述MTA家族蛋白及其与宫颈癌的关联。

1 MTA 家族的结构特点

MTA 是一类新发现的肿瘤转移相关基因, 包括位于3个独立基因座的3个不同基因(14q的

MTA1、11q 的 *MTA2* 和 2q 的 *MTA3*) 以及几种选择性剪接形式 (*MTA1s*、*MTA1-ZG29p* 和 *MTA3L*)，其编码产物转移相关蛋白是核小体重塑脱乙酰基酶 (NuRD) 复合物的成分，其与组蛋白脱乙酰酶相互作用，促进染色质致密化，从而促进基因失活^[3-5]。*MTA1* 和 *MTA2* 是分子量分别约为 80 kDa 和 70 kDa 的多肽，而 *MTA3* 较小，约为 65 kDa。人 *MTA* 蛋白的蛋白比对同源性显示，*MTA1* 与 *MTA2* 和 *MTA3* 的同源性分别为 68% 和 73%。最高的同源性集中在蛋白质的 N-末端部分，而蛋白质的 C-末端区域是不同的^[5]。*MTA1* 和 *MTA2* 都主要位于细胞核内，并具有相关的 HDAC 活性，其出现在不同的蛋白质复合物中，并可能发挥不同的功能^[6]。*MTA3* 既存在于细胞核中，也存在于细胞质中，并表现出对 *MTA1* 表达的拮抗模式，这表明 *MTA3* 与 *MTA1* 的作用可能不同^[7]。

1.1 *MTA1* 的结构特点

MTA1 基因长 2.2 kb，位于人类染色体 14q31.2 上，该基因具有 1.6 Mb 的中心和 2 756 bp 的全长 cDNA，其中 21 个外显子涵盖了约 51 kb 的基因组长度。*MTA1* 编码 1 种 715 个氨基酸的蛋白质，分子量为 82 kDa，存在于细胞核、细胞质和核膜中^[8]。

MTA1 蛋白在其氨基末端含有以下结构域：溴邻近同源域 (BAH)，egl-27 和 *MTA1* 同源域 2 (ELM2)，Swi3、Ada2、NCoR 和 TFIIB 结构域 (SANT) 以及 GATA 锌指结构域 (GATA)。蛋白质-蛋白质相互作用、甲基化组蛋白的识别和核小体结合都是染色质生物学中 BAH 结构域的功能^[9]。通过组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 1 的产生，ELM 2 结构域作为转录抑制因子发挥作用^[10]。通过作为各种转录辅助因子的结合支架，Rere、ATRO、MTA 和 Corest 等蛋白质可以改变染色质结构并有效抑制基因转录^[11]。*MTA1* 的 C 末端区域还包括 2 个与信号转导相关的 src-同源性 (SH) 结合基序^[12]。这些区域的功能与 *MTA1* 在染色质重塑和基因转录调控中的作用一致^[13-14]。

目前，已经发现了 *MTA1* 的其他几个剪接变体，其中 *MTA1s* 的研究较为充分，其在 SANT 和 GATA 结构域之间截断，大小约为全长 *MTA1* 的一半。原始羧基末端被 1 个含有核受体盒基序 (LxxLL) 的 33 残基延伸取代。该基序与 ER α 的 AF2 结构域相互作用，导致 ER α 在 ER 阳性乳腺癌细胞中的胞质定位^[15]。

MTA1 是 *MTA* 家族中首个被鉴定为染色质重塑者的成员，其在正常组织和恶性肿瘤中都有表达。在恶性肿瘤中，*MTA1* 的调节途径广泛，包括参与血管生成、转移、上皮-间质转化和耐药性等途径^[3]。

1.2 *MTA2* 的结构特点

MTA2 基因位于人类染色体 11q13.1 区域，是 *MTA* 家族中的重要成员，与 *MTA1* 和 *MTA3* 共同调控细胞的多种生物学过程，其在肿瘤的发展和转移中发挥着不可或缺的作用。*MTA2* 基因比 *MTA1* 基因短得多。人类 *MTA2* 基因约为 8.6 kb，而鼠类 *MTA2* 基因为 10.4 kb。人类 *MTA2* 基因有 20 个外显子和 7 个转录物，其中 3 个蛋白质编码转录物，但分别编码 688 个氨基酸和 495 个氨基酸的 2 种蛋白质，而 4 个非编码 RNA 转录物，范围为 532 ~ 627 bp。小鼠 *MTA2* 基因有 6 个转录物，但只有 1 个 3.1 kb 的转录物，预计编码 1 种 668 个氨基酸的蛋白质，其余 5 个 *MTA2* 转录物是非编码 RNA，范围为 620 ~ 839 bp^[16]。

MTA2 是一种 668 个氨基酸的蛋白质，具有与 *MTA1* 相似的结构域，包括 BAH 域、SANT 域和 ELM2 域。翻译后修饰通常位于蛋白质的后半部分，包括 S433、S435、T534 和 S548 共 4 个磷酸化位点^[17]。与 *MTA1* 不同的是，*MTA2* 蛋白中还有一个独特的 GATA 手性结构域，这一结构使 *MTA2* 能够与特定的转录因子相互作用，进一步影响细胞内的信号传递和基因表达。独特的结构使 *MTA2* 在 NuRD 复合物中发挥多重功能，包括促进细胞周期的进程、细胞分化以及肿瘤细胞的侵袭和迁移。因此，*MTA2* 具有复杂的结构域结构，具有几个潜在的调控区域。

近年来，关于 *MTA2* 在肿瘤发展中作用的研究日益增多。研究显示，*MTA2* 的过表达与多种肿瘤的恶性程度、预后不良以及化疗抵抗密切相关，这使得 *MTA2* 成为潜在的肿瘤治疗靶点。然而，*MTA2* 的确切作用机制及其作为治疗特定类型肿瘤的调控靶点仍需进一步研究。

1.3 *MTA3* 的结构特点

癌细胞和非癌细胞都表达 *MTA3*。人 *MTA3* 基因位于染色体 2q21，而小鼠 *MTA3* 位于染色体 12。人 *MTA3* 基因由 20 个外显子组成，在其启动子区发现了与 SP1、AP1 和 ER 等转录因子结合的位点^[3, 5, 18-19]，表明 *MTA3* 的表达受高度调控。在转录水平，有 9 个 *MTA3* mRNA 和 10 个 *MTA3*

非编码 RNA^[16]。目前,已经报道了 7 种不同的 MTA3 剪接变体。较小亚型的 MTA3 (MTA3S) 在 mRNA 和蛋白质水平上均占主导地位。与 MTA 家族其他成员类似, MTA3 包含溴邻同源结构域 (BAH 结构域), 该结构域在介导蛋白质相互作用中起重要作用; SANT 结构域 (SWI、ADA2、NCOR 和 TFIIBB), 对 Mi2-NuRD 复合物的形成至关重要; 以及参与胚胎模式形成的 ELM 结构域^[20]。

NuRD 复合物包含以下蛋白质: 组蛋白脱乙酰酶核心蛋白 HDAC1 和 HDAC2 组蛋白结合蛋白 RbAp46 和 RbAp48, 转移相关蛋白 MTA1 (或 MTA2/MTA3), 甲基-CpG 结合结构域蛋白 MBD3 (或 MBD2), 色域解旋酶-DNA 结合蛋白 CHD3 或 CHD4。研究^[21]证实, NuRD 复合物在细胞重编程和组织发育中发挥重要作用。鉴于 MTA3 可以与 DNA 相互作用, 并通过与 NuRD 复合作为转录辅因子, MTA3 可以在不同的细胞过程中发挥关键作用。MTA1 和 MTA2 都包含 2 个潜在的二分核定域信号(NLS), 而 MTA3 只包含 1 个 NLS。MTA1 具有 2 个推定的 SH3 结合位点, 而 MTA2 和 MTA3 包含 1 个不完全的 SH3 结合位点。这些结构差异表明, MTA3 的功能可能不同于 MTA1 和 MTA2。在细胞核和细胞质中均发现 MTA3^[22], 表明 MTA3 除了是一种转录辅因子外, 还可能具有非基因组功能。此外, MTA1 和 MTA2 通常被认为是癌基因, 而 MTA3 既可以作为癌基因, 也可以作为肿瘤抑制因子^[23]。MTA3 被证明与许多蛋白质相互作用, 包括 Grb2、HDAC1/2、MBD3、CHD4 等^[24], 这表明 MTA3 可能在不同的细胞环境中发挥关键作用。

2 MTA 家族与宫颈癌

宫颈癌是全球妇女癌症死亡的第4大原因,超过85%的病例发生在发展中国家^[25]。持续性的人乳头瘤病毒感染被认为是宫颈病变的主要病因。尽管如此,在巴氏涂片检查中发现宫颈病变且随后检测出人乳头瘤病毒阳性的女性中,仅约1%的病例会进展为宫颈癌^[26]。这一发现强调了除 HPV 感染外,其他分子机制在宫颈癌发展中的重要性。因此,识别参与宫颈癌发生和进展的基因有助于阐明其潜在的分子机制,并提供有价值的治疗靶点(图1)。MTA 家族成员已在多种肿瘤中被推测可作为分子标记物及治疗靶点,故其与宫颈癌的关系也引起了研究者的广泛关注^[27]。

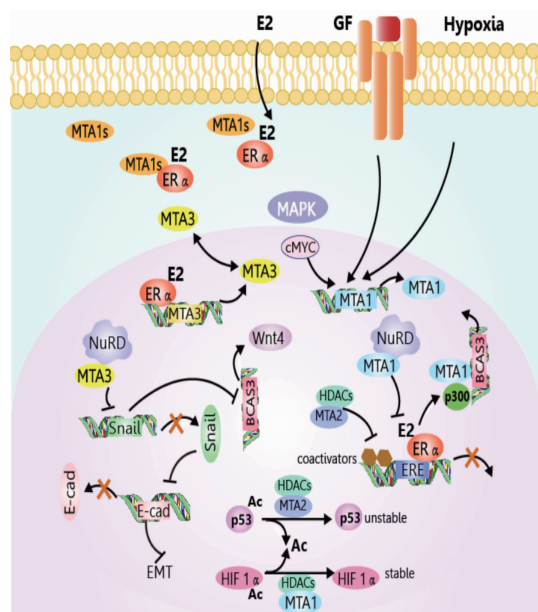


图1 MTA家族在宫颈癌发生和进展中的作用机制

2.1 MTA1 与宫颈癌

尽管已确定了宫颈癌发展的多个风险因素,包括人乳头瘤病毒(HPV)感染,但其确切的致癌机制仍不清楚,且缺乏有效的肿瘤标志物。相关研究^[28]通过差异 cDNA 文库筛选鉴定与转移表型相关的基因,首次描述了 *MTA1* 基因的表达与小鼠乳腺癌转移系统 & 人乳腺癌细胞转移潜能的相关性。在小鼠中,*MTA1* 在高转移系 MTLn3 中的表达水平几乎是非转移系 MTC4 的 4 倍。在裸鼠中,该基因的人类同源物在转移细胞系中的 mRNA 表达水平高于非侵袭性和非转移性细胞系。研究^[29]发现,高危 HPV 感染组患者的 *MTA1* 阳性率显著高于低危 HPV 感染组,提示 HPV 感染可能通过上调组织中的 *MTA1* 表达促进宫颈病变的发展。相关研究^[30]采用免疫组化染色对 247 例宫颈标本中的 *MTA1* 蛋白表达水平进行检测,发现从慢性宫颈炎到宫颈上皮内瘤变再到宫颈癌,*MTA1* 蛋白的表达率逐渐升高,并且其在宫颈癌组织中的表达水平与临床分期、组织学分级以及淋巴结转移等病理特征存在相关性。研究^[31]发现,*MTA1* 对宫颈癌患者的存活率和淋巴结转移有影响。高水平的 *MTA1* 表达被证明是总生存率和无病生存率的独立预后因素。免疫组织化学结果显示,正常宫颈上皮中 *MTA1* 表达很少或不存在,而宫颈癌样本则可分为低 *MTA1* 表达组和高 *MTA1* 表达组。高 *MTA1* 表达与高级别组织学特征、淋巴结转移及复发相关。与淋巴结转移的相关性是一个重要的观察结果,因为宫颈癌

可通过淋巴系统早期转移,这显著降低了患者的生存率。总之,宫颈癌组织中 MTA1 蛋白的表达水平与患者预后之间的关联已被确定,且高表达的 MTA1 蛋白与肿瘤进展相关。这表明 MTA1 蛋白可作为评估肿瘤进展和患者预后的生物标志物,以及宫颈癌精准治疗的潜在靶点。

2.2 MTA2 与宫颈癌

MTA2 是 NuRD 复合物的一个亚单位。MTA2 在多种癌症中过度表达,其在快速分裂细胞中的 RNA 和蛋白质表达水平均显著升高^[32],并参与肿瘤的进展和转移^[17]。MTA2 通过调节 Rho 信号通路增强乳腺癌转移^[33]。另一项研究^[34]表明,MTA2 通过 ERK/AKT 和血管内皮生长因子(VEGF)信号通路调节非小细胞肺癌细胞的迁移和侵袭,MTA2 沉默能显著抑制非小细胞肺癌细胞的生长和侵袭性。这些结果均表明,MTA2 可能在癌细胞的进展中起关键作用。肖浪潮等^[35]采用免疫组织化学法对 79 例宫颈癌组织中的 MTA1 蛋白进行测定,发现其表达阳性率为 73.4%,在 20 例正常宫颈组织中表达阳性率为 0%。研究^[36]显示与正常组织相比,宫颈癌组织 MTA2 蛋白表达显著增加,且与非侵袭性 C33a 细胞相比,侵袭性细胞(HeLa 和 SiHa)中 MTA2 mRNA 及其蛋白表达水平上调。此外,MTA2 的下调使 miR-7 抑制转录因子特异性蛋白 1(Sp1)并诱导 KLK10 表达,从而抑制细胞迁移和宫颈癌细胞的侵袭能力。研究^[37]发现,敲除 MTA2 降低了基质金属蛋白酶 12(MMP12)的表达,抑制了异种移植小鼠宫颈癌细胞的转移,MMP12 敲除不影响宫颈癌细胞的生存力,但在体外和体内都显著抑制细胞迁移和侵袭,通过进一步研究显示,p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38)、丝裂原活化蛋白激酶 3(MEK3)和凋亡信号调节激酶 1(ASK1)参与了响应 MTA2 敲除的 MMP12 下调,提示沉默 MTA2 通过诱导 ASK1/MEK3/p38/YB-1 轴和随后抑制 MMP12 显著抑制宫颈癌细胞的转移。这些结果首次表明 MTA2 在功能上参与了宫颈癌的转移。

2.3 MTA3 与宫颈癌

MTA3 是 MTA 家族的另一个成员,由雌激素诱导并抑制转录抑制物 Snail 的表达。Snail 是细胞黏附蛋白 E-钙黏蛋白的转录阻遏物。MTA3 的表达与 E-钙黏蛋白的表达呈正相关,且可能发挥潜在的肿瘤抑制功能^[38]。一项研究^[39]表明,在

胎儿宫内生长迟缓(IUGR)的胎盘中,MTA3 上调, β -catenin 下调,提示 MTA3 抑制 β -catenin 的活性,从而抑制细胞增殖并诱导凋亡。刘伟等^[40]研究发现,宫颈癌高临床分期、低分化程度以及发生淋巴结转移组的 MTA3 表达量显著下降,提示 MTA3 参与了宫颈癌的发展和转移。研究^[41]证明,MTA3 的表达与宫颈癌的组织学关系密切相关,随着分化程度的下降而减少,提示表达下调的宫颈癌细胞可能更具侵袭潜能,这与上述研究结果一致。尽管 MTA3 在宫颈癌中的作用机制已初步揭示,但其具体的调控机制和作用靶点仍需进一步研究。

3 小结与展望

鉴于 MTA 家族位于与癌症发展相关的多个重要信号通路的节点,可以推测 MTA 家族在宫颈癌发生发展的分子机制中起着重要作用。一些细胞生物学研究通过 siRNA 方法特异性敲除 MTA1 表达,成功减少了癌细胞的转化、增殖、克隆生长、VEGF 表达、侵袭性和分化能力。然而,其具体作用机制尚不清楚,且目前缺乏针对宫颈癌的相关研究。因此,未来需要进行更多的基础研究和临床试验,以揭示 MTA 家族成员在宫颈癌中的具体作用及其分子机制,为宫颈癌的预防、治疗和管理提供新的策略和靶点,从而为患者带来更有效的治疗选择和新希望。

参考文献

- [1] SMALL W, BACON M A, BAJAJ A, *et al.* Cervical cancer: a global health crisis[J]. *Cancer*, 2017, 123(13): 2404 - 2412.
- [2] KUNNUMMAL M, ANGELIN M, DAS A V. PIWI proteins and piRNAs in cervical cancer: a propitious dart in cancer stem cell-targeted therapy[J]. *Hum Cell*, 2021, 34(6): 1629 - 1641.
- [3] TOH Y, NICOLSON G L. The role of the MTA family and their encoded proteins in human cancers: molecular functions and clinical implications[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2009, 26(3): 215 - 227.
- [4] BRÜNING A, BLANKENSTEIN T, JÜCKSTOCK J, *et al.* Function and regulation of MTA1 and MTA3 in malignancies of the female reproductive system[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014, 33(4): 943 - 951.
- [5] MANAVATHI B, SINGH K, KUMAR R. MTA family of co-regulators in nuclear receptor biology and pathology[J]. *Nucl Recept Signal*, 2007, 5: e010.
- [6] YAO Y L, YANG W M. The metastasis-associated proteins 1 and 2 form distinct protein complexes with histone deacetylase activity[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(43): 42560 - 42568.
- [7] SIMPSON A, UITTO J, RODECK U, *et al.* Differential expression and subcellular distribution of the mouse metastasis-

- associated proteins Mta1 and Mta3[J]. *Gene*, 2001, 273(1): 29–39.
- [8] MARTIN M D, FISCHBACH K, OSBORNE C K, *et al.* Loss of heterozygosity events impeding breast cancer metastasis contain the MTA1 gene[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(9): 3578–3580.
- [9] YANG N, XU R M. Structure and function of the BAH domain in chromatin biology[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2013, 48(3): 211–221.
- [10] DING Z H, GILLESPIE L L, PATERNO G D. Human MIER1 alpha and beta function as transcriptional repressors by recruitment of histone deacetylase 1 to their conserved ELM2 domain[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(1): 250–258.
- [11] WANG L, CHARROUX B, KERRIDGE S, *et al.* Atrophin recruits HDAC1/2 and G9a to modify histone H3K9 and to determine cell fates[J]. *EMBO Rep*, 2008, 9(6): 555–562.
- [12] SINGH R R, KUMAR R. MTA family of transcriptional metaregulators in mammary gland morphogenesis and breast cancer[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2007, 12(2/3): 115–125.
- [13] LIU J, WANG H J, MA F, *et al.* MTA1 regulates higher-order chromatin structure and histone H1-chromatin interaction in-vivo[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(1): 218–235.
- [14] LIU J, WANG H J, HUANG C Z, *et al.* Subcellular localization of MTA proteins in normal and cancer cells[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014, 33(4): 843–856.
- [15] KUMAR R, WANG R A, MAZUMDAR A, *et al.* A naturally occurring MTA1 variant sequesters oestrogen receptor-alpha in the cytoplasm[J]. *Nature*, 2002, 418(6898): 654–657.
- [16] KUMAR R, WANG R A. Structure, expression and functions of MTA genes[J]. *Gene*, 2016, 582(2): 112–121.
- [17] COVINGTON K R, FUQUA S A W. Role of MTA2 in human cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014, 33(4): 921–928.
- [18] NING Z F, GAN J F, CHEN C Y, *et al.* Molecular functions and significance of the MTA family in hormone-independent cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014, 33(4): 901–919.
- [19] LIU Y Q, PAN B, QU W K, *et al.* Systematic analysis of the expression and prognosis relevance of FBXO family reveals the significance of FBXO1 in human breast cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 130.
- [20] FUJITA N, JAYE D L, KAJITA M, *et al.* MTA3, a Mi-2/NuRD complex subunit, regulates an invasive growth pathway in breast cancer[J]. *Cell*, 2003, 113(2): 207–219.
- [21] LI E. Chromatin modification and epigenetic reprogramming in mammalian development[J]. *Nat Rev Genet*, 2002, 3(9): 662–673.
- [22] DONG H M, GUO H, XIE L X, *et al.* The metastasis-associated gene MTA3, a component of the Mi-2/NuRD transcriptional repression complex, predicts prognosis of gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e62986.
- [23] FUJITA N, JAYE D L, GEIGERMAN C, *et al.* MTA3 and the Mi-2/NuRD complex regulate cell fate during B lymphocyte differentiation[J]. *Cell*, 2004, 119(1): 75–86.
- [24] WANG Y, ZHANG H, CHEN Y P, *et al.* LSD1 is a subunit of the NuRD complex and targets the metastasis programs in breast cancer[J]. *Cell*, 2009, 138(4): 660–672.
- [25] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, *et al.* Global cancer statistics[J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2011, 61(2): 69–90.
- [26] CAIN J M, HOWETT M K. Preventing cervical cancer[J]. *Science*, 2000, 288(5472): 1753–1755.
- [27] 李瑞. MTA2 和 ERK 信号通路与子宫内膜样癌发病机制的相关性研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2023.
- [28] TOH Y, PENCIL S D, NICOLSON G L. A novel candidate metastasis-associated gene, mta1, differentially expressed in highly metastatic mammary adenocarcinoma cell lines. cDNA cloning, expression, and protein analyses[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(37): 22958–22963.
- [29] 林丽慧, 闫志强, 任青, 等. CIN 病变程度及 HPV 感染与宫颈组织 MTA1、Bcl-2 表达的相关性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(10): 1559–1563.
- [30] 陈文芬, 李屹. 肿瘤转移相关基因-1 蛋白在宫颈良恶性病变组织中的表达差异及意义[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(22): 3621–3623.
- [31] LIU T B, YANG M, YANG S S, *et al.* Metastasis-associated protein 1 is a novel marker predicting survival and lymph nodes metastasis in cervical cancer[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(10): 2275–2281.
- [32] MATSUSUE K, TAKIGUCHI S, TOH Y, *et al.* Characterization of mouse metastasis-associated gene 2: genomic structure, nuclear localization signal, and alternative potentials as transcriptional activator and repressor[J]. *DNA Cell Biol*, 2001, 20(10): 603–611.
- [33] COVINGTON K, TSIMELZON A, FUQUA S. MTA2 enhances breast cancer metastasis by regulating the rho signaling pathway[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(24_Supplement): 6143.
- [34] ZHANG B, TAO F, ZHANG H. Metastasis-associated protein 2 promotes the metastasis of non-small cell lung carcinoma by regulating the ERK/AKT and VEGF signaling pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 4899–4908.
- [35] 肖浪潮, 黄守国, 程虹, 等. 子宫颈鳞癌中转移相关基因 2 的表达及其与预后的关系[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2016, 41(10): 1031–1038.
- [36] LIN C L, YING T H, YANG S F, *et al.* Transcriptional suppression of miR-7 by MTA2 induces Sp1-mediated KLK10 expression and metastasis of cervical cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20: 699–710.
- [37] LIN C L, YING T H, YANG S F, *et al.* MTA2 silencing attenuates the metastatic potential of cervical cancer cells by inhibiting API1-mediated MMP12 expression via the ASK1/MEK3/p38/YB1 axis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 451.
- [38] DANNENMANN C, SHABANI N, FRIESE K, *et al.* The metastasis-associated gene MTA1 is upregulated in advanced ovarian cancer, represses ERbeta, and enhances expression of oncogenic cytokine GRO[J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(9): 1460–1467.
- [39] ALAWADHI M M, SHAMMARI F A, ALI F M, *et al.* The effect of progesterone administration on the expression of metastasis tumor antigens (MTA1 and MTA3) in placentas of normal and dexamethasone-treated rats[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(3): 1935–1943.
- [40] 刘伟, 黄海花, 李丹妍, 等. 转移相关因子-3 在宫颈癌浸润转移中的相关性研究[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(27): 4704–4706.
- [41] 黄海花, 吴秀浅, 李振华, 等. MTA3 和 E-cadherin 在宫颈癌转移中的作用研究[J]. *中国医学创新*, 2016, 13(28): 14–18.