

DOI:10.12405/j.issn.2097-1486.2026.01.003

hnRNPs 对 HPV 的调控及其在宫颈癌变中的作用

宋丽¹, 王金桃^{2*}

1. 陕西中医药大学 公共卫生学院, 陕西 咸阳 712046

2. 山西医科大学 公共卫生学院, 山西 太原 030001

摘要: 宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤, 人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是宫颈癌及其癌前病变的主要病因, HPV 基因组与宿主 DNA 整合是宫颈癌变发生的关键环节。核不均一核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, hnRNPs)作为一类重要的 RNA 结合蛋白, 在核酸选择性剪接、mRNA 稳定、转录和翻译后调控中扮演着重要角色, 在肿瘤凋亡、转移、侵袭和恶性转化等多种病理过程中起关键作用。值得关注的是, HPV 基因组中含有的多个可与 hnRNPs 特异性结合的位点, 在宫颈病变的发生发展中可能发挥不可忽视的作用。本文对 hnRNPs 调控 HPV 及其在宫颈癌变发展中的作用与机制的最新研究进展进行综述, 以为宫颈癌发病机制的研究和探寻潜在治疗靶点拓展思路。

关键词: 宫颈癌; 核不均一核糖核蛋白; 人乳头瘤病毒; 作用机制

中图分类号: R737.33

文献标志码: A

文章编号: 2097-1486(2026)01-0015-07

A study on the regulation of HPV by hnRNPs and its role in cervical carcinogenesis

SONG Li¹, WANG Jintao^{2*}

1. School of Public Health, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Abstract: Cervical cancer is a common malignant tumor in women. Infection with human papillomavirus (HPV) is recognized as the primary etiological factor for cervical cancer and its precursor lesions. The integration of HPV genome into the host DNA represents a critical process in cervical carcinogenesis. As an important family of RNA-binding proteins, heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNPs) perform essential roles in multiple facets of nucleic acid metabolism, encompassing alternative splicing, the regulation of mRNA stability, transcriptional modulation, and post-translational modifications. They are also implicated in various pathological processes, such as tumor apoptosis, metastasis, invasion, and malignant transformation. Notably, the HPV genome contains several binding sites for hnRNPs, suggesting that these proteins may significantly contribute to the development and progression of cervical lesions. This review summarizes recent advances in the mechanisms of hnRNPs regulating HPV and their involvement in cervical carcinogenesis, aiming to provide new insights into the pathogenesis of cervical cancer and the identification of potential therapeutic targets.

Keywords: cervical cancer; heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNPs); human papillomavirus (HPV); mechanism

宫颈癌是全球女性第四大常见肿瘤, 2022 年全球约有 66.2 万新发病例和 34.9 万死亡病例^[1], 低收

入国家的死亡率约为高收入国家的 7.7 倍^[1]。我国为宫颈癌高发国家, 年新发病例和死亡病例约占全

*通信作者

基金项目: 国家自然科学基金(81473060); 陕西中医药大学博士科研启动金(306-171020325023)

收稿日期: 2025-09-18; 修回日期: 2025-12-04

球宫颈癌新发和死亡病例的22.75%和15.96%,发病率和死亡率呈持续上升之势^[2],女性的生理与心理健康正面临其严重威胁,而高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)的持续性感染是诱发宫颈癌及癌前病变的最核心致病因素^[3]。作为一类重要的RNA结合蛋白(RNA-binding proteins, RBPs),核不均一核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, hnRNPs)已被发现有20多种,参与mRNA前体(pre-mRNA)的剪接、mRNA核质转运、翻译和降解等一系列重要生物学过程^[4]。值得关注的是,高危型HPV16含有的多个与hnRNPs特异性结合的聚腺苷酸化位点、剪接位点和启动子起始位点^[5],在细胞周期调控、细胞凋亡诱导等不同细胞生物学功能的调节过程中,发挥着不可替代的作用,目前已成为宫颈癌等肿瘤预测分析及转化研究的焦点。

1 HPV致宫颈癌变的作用机制

HPV是双链小分子DNA病毒的一种,具有严格的种属特异性,主要侵染人体皮肤与黏膜组织,促使相应部位的上皮组织形成增生性病变。HPV病毒基因组包含8个开放阅读框(ORF),根据功能可分为三个不同功能区:第一个是早期基因区(early region, E区),可编码E1、E2、E4、E5、E6、E7这6个非结构蛋白,参与病毒DNA复制、转录、翻译及细胞转化相关过程;第二个是晚期基因区(late region, L区),包含L1、L2两个开放阅读框,能合成主要衣壳蛋白L1和次要衣壳蛋白L2两种结构蛋白,在病毒颗粒组装中发挥关键作用;第三个是长控制区(long control region, LCR),也叫非编码调节区(noncoding region, NCR),位于E区与L区之间,含有病毒复制起点、启动子、增强子、沉寂子等多种调控元件,对病毒复制及基因转录表达具有重要影响^[3,6]。

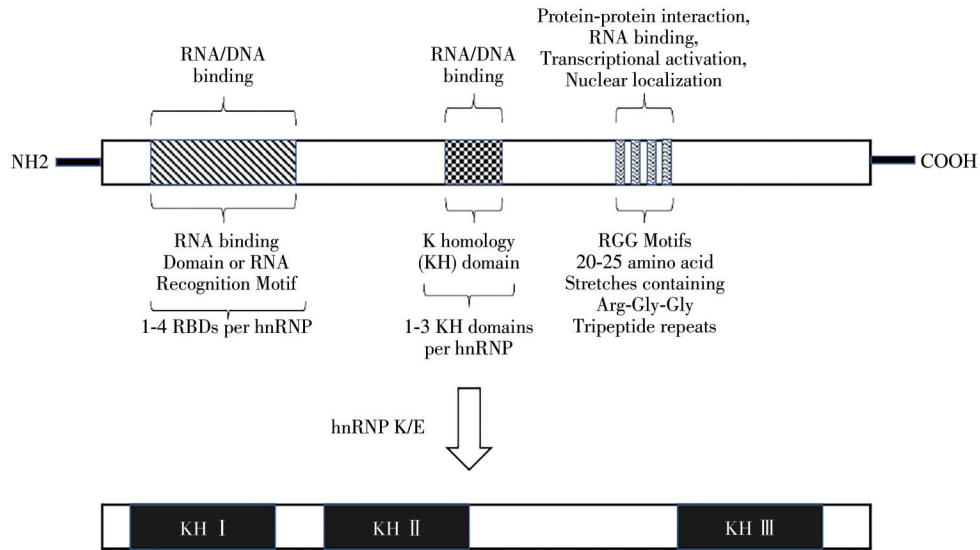
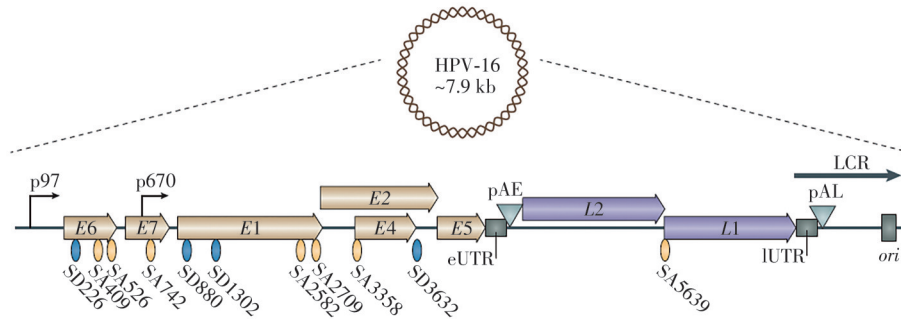
当人体感染HPV后,需经历8—15年的无症状潜伏时期,随着HPV持续感染时间的延长,HPV DNA与宿主染色体整合的风险持续增大。已有资料显示,在HPV所致的良性病变或癌前病变早期,病毒基因组DNA主要以游离形式存在于细胞内;但在宫颈癌变细胞中,病毒DNA主要以整合形式存在^[7]。HPV的持续感染是宫颈癌及癌前病变发生发展的主要诱因,而HPV DNA整合至宿主细胞染色体,既是病毒在体内保持稳定状态、维持持续感染的关键形式,也是宫颈组织发生癌变的核心环节。当病毒DNA片段永久插入宿主染色体后,伴随宿

主细胞的分裂过程不断表达病毒基因,进而加速癌变的发展进程^[6-7]。在目前发现的200多种HPV基因型中,HPV16是全球公认的最主要的致癌型别。HPV16 DNA与宿主基因的整合过程中,HPV16的E2位点往往会出现中断或缺失现象,导致E2基因功能减弱或完全失活,这一变化会进一步引起致癌基因E6、E7的表达上调^[8],这些致癌基因破坏细胞正常的周期秩序、凋亡平衡以及染色体稳定性,最终导致癌变发生^[9-10]。

2 hnRNPs的基本结构及与HPV整合基因的关系

RBPs作为一类高度保守的蛋白质,在各类生物体内均有广泛分布,其通过自身的RNA结合结构域,可特异性结合靶RNA的特定结构或序列,进而对RNA代谢的全过程起到关键调控作用^[11]。核不均一核糖核蛋白(hnRNPs)属于定位于细胞核内的RBPs家族成员,目前已发现20余种,广泛参与信使核糖核酸前体(pre-mRNA)的剪接、mRNA的核质转运、翻译及降解等一系列重要生物学过程^[12]。在hnRNPs家族中,hnRNP K与hnRNP E1-4是较为特殊的成员,与家族内其他hnRNP蛋白相比,hnRNP K、E1、E2含有3个KH结构域,分别为KH1、KH2、KH3^[4](图1)。KH结构域是hnRNP K、E与DNA或RNA发生结合的基础结构,而hnRNP K、E可在细胞核与细胞质之间穿梭,直接结合多种mRNA、蛋白质或DNA启动子区域,从而广泛参与基因转录及转录后调控过程^[13]。

HPV16基因的表达主要受转录和转录后调控。当HPV16感染宿主后,病毒的早期和晚期基因被启动,功能活性得到激活,进而诱发宿主细胞出现一系列生物学反应与功能改变。位于HPV16早期区域的P97和P670启动子,可激活E1、E2、E4、E5、E6、E7、L1及L2等关键整合基因的转录过程,同时参与这些基因的转录后修饰^[5,14]。选择性剪接是实现基因表达调控、丰富蛋白质组多样性的关键过程,HPV16基因组包含了从早期基因E4、E6的5'剪接位点(又称SD或剪接供体,具体包括SD226、SD880、SD1302、SD3632),到E4、E6、E7、L1基因区的3'剪接位点(又称SA或剪接受体,具体包括SA409、SA526、SA742、SA2582、SA2709、SA3358、SA5639)的序列,这些剪接位点之间的相互作用需依赖各类剪接因子调控^[14-15]。Johansson C等^[5]呈现的HPV16基因组各剪接位点与聚腺苷酸化位点分布图(图2),

图1 hnRNP K/E 蛋白结构示意图^[4]Figure 1 Schematic diagram of hnRNP K/E protein structure^[4]图2 剪接位点和聚腺苷化位点在 HPV16 基因组上的分布^[5]Figure 2 Distribution of splice sites and polyadenylation sites in the HPV16 genome^[5]

揭示了 HPV16 基因组具备与多种 RBPs 及其蛋白复合体特异性结合的结构基础,提示 HPV16 基因组元件可能通过与 RBPs 的特异性结合,在宿主内发挥复杂的生物学功能,进而对宫颈病变的发生与进展起重要作用。

3 hnRNPs 对 HPV 的调控及其可能机制

3.1 hnRNPs 调控 HPV mRNA 的剪接和聚腺苷酸化

hnRNPs 在 HPV16 mRNA 剪接过程中扮演着重要角色,影响 HPV 关键致癌基因的活化和表达(表1)。研究表明, hnRNP A1 能够激活 HPV E6、E7 pre-mRNA 中第一对剪接位点(SD226 与 SA409)之间的选择性剪接^[16],而 siRNA 敲除实验进一步证实,剪接因子 hnRNP A1 与 hnRNP A2 参与了 HPV E6 外显子的移除过程^[16]。此外, hnRNP A1 可在 HPV16 L1 编码区内结合富含 AG 序列的剪接沉默元件,从而抑制 HPV16 晚期 3'剪接位点 SA5639 的

作用效果^[17-18]。hnRNP C1 能够与病毒早期 3'非翻译区结合,进而激活 E4 开放阅读框的 5'剪接位点 SD3632,最终生成相应 mRNA^[19],而 hnRNP D 则可与 SD3632 邻近 ESS 元件中的两个 AUAGUA 基序结合,调控晚期 mRNA 的剪接^[19]。同时发现, hnRNP C1 还可与 hnRNP D、hnRNP A2/B1 共同形成剪接沉默复合体,参与晚期 mRNA 剪接的调控^[19-20]。多嘧啶链结合蛋白(PTB,即 hnRNP I)可能通过与其他 hnRNPs 竞争抑制性剪接位点,实现对 SD3632 位点剪接的激活^[21],而 hnRNP H 则能借助 L2 编码区域的 G 富集增强子元件,刺激 HPV16 早期聚腺苷化过程,进而抑制 HPV16 晚期基因的表达^[22]。hnRNP E1, E2 和 hnRNP K 被发现可与 HPV16 L2 mRNA 结合,抑制 HPV16 晚期蛋白的表达^[23],调控 HPV 致癌基因的表达和整合^[24-25]。选择性剪接是维持基因正常表达、丰富蛋白质组多样性的关键过程,当 DNA 损伤、剪接因子突变、miRNA 功能中断或基因表达失控时,会引发选择性剪接异常,继而导致癌细胞

持续增殖、逃避凋亡、抑制肿瘤抑制因子、促进血管生成,还可能增强肿瘤转移能力与耐药性^[26-28]。HPV 可通过与 hnRNPs 结合,改变受感染细胞的

RNA 处理能力。因此,深入解析 HPV 与 hnRNPs 的相互作用,对宫颈癌的防治工作具有不可忽视的价值。

表 1 hnRNPs 对 HPV16 基因的效应
Table 1 Effects of hnRNPs on HPV16 Genes

hnRNPs	目标基因	效应
hnRNP A1	E6、E7	E6 外显子移除 ^[16] ,SA5639 抑制 ^[17,29]
hnRNP A2/B1	E6、E7、E4	E6 外显子移除 ^[16] ,抑制或增强 ^[20,30]
hnRNP C1/C2	E4 早期 3'UTR	SD3632 增强、激活/抑制 ^[19]
hnRNP D	E4	SD3632 抑制 ^[19]
hnRNP H	L2	增强早期聚腺苷酸化 ^[22,31]
hnRNP I(PTB)	早期 3'UTR	增强早期聚腺苷酸化 ^[32]

3.2 hnRNPs 翻译后修饰调控 HPV mRNA 的加工

翻译后修饰(post-translational modifications, PTM)是指 RNA 分子以 DNA 为模板合成后,所经历的一系列化学修饰过程。PTM 能够通过改变修饰蛋白的内部结构或分子间结合能力,对蛋白质的活性、稳定性、亚细胞定位、空间折叠状态,以及与其他分子的相互作用等产生影响,进而拓宽蛋白质功能的多样性^[33-34]。磷酸化、乙酰化、甲基化与泛素化是目前已知的常见 PTM 类型。细胞中的 DNA 损伤反应机制(DNA damage response,DDR)在 HPV 的生命周期中发挥着重要作用。当人体感染 HPV 后,细胞 DDR 会被激活,而 HPV 可借助这一激活的 DDR 完成自身基因组的复制^[35]。在 DDR 的信号级联反应中,多种蛋白质激酶会被激活。已有研究发现,经 DNA 损伤激活的 DDR 因子会与 HPV16 基因组发生相互作用,诱导 hnRNP C 及其他可影响 HPV16 mRNA 剪接与聚腺苷酸化的 RNA 结合蛋白,与 HPV16 基因组结合^[36],最终造成 HPV16 基因表达出现改变。另有研究表明,hnRNP K 的 KH 结构域附近发生磷酸化修饰时,会对其与 RNA 或 DNA 的结合能力产生影响。最新研究发现,p300 介导的赖氨酸巴豆酰化修饰,参与了 hnRNP A1 对 HeLa 细胞增殖、侵袭与迁移能力的调控^[37]。一系列研究结果提示,hnRNPs 的 PTM 可能通过直接或间接与 HPV 发生作用,影响 HPV 基因的表达,最终促使宫颈组织发生癌变。由于 hnRNPs 在剪接调控、mRNA 稳定性和翻译调节中的核心作用,hnRNPs 被视为宫颈治疗的潜在靶点^[38],具有极大的转化应用价值。

4 hnRNPs 在宫颈病变中的作用

hnRNPs 既能通过与 RNA 结合,也能通过与多

种基因启动子序列发生相互作用,进而参与调控基因转录、翻译、信号转导,以及细胞代谢与发育等一系列生物学过程^[11]。有研究表明,hnRNPs 与胃癌、肺癌、甲状腺癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤的发生存在密切关联^[39]。通过 BioGPS 分析发现,hnRNPs 在机体组织中呈现广泛表达特征,且与宫颈癌的发生发展关系密切。本课题组前期针对 hnRNP K、E 在宫颈病变中的作用及功能开展了系列研究,结果显示,hnRNP K 的高表达与 hnRNP E 的低表达,可增加宫颈癌变的发生风险,不仅促进宫颈癌细胞增殖、推动细胞周期向 G2/M 期转变,还能抑制细胞凋亡^[24-25],同时,二者与 HPV16 协同作用时,进一步可提高 CIN2/3(宫颈上皮内瘤变 2/3 级)及宫颈癌的罹患风险^[40-42]。此外,hnRNP K、hnRNP E1/E2 在基因转录与翻译调控、细胞生物学功能维持及生物调节等多个方面,均发挥着不可忽视的作用^[24-25]。PILLAI 等^[43]的研究发现,随着宫颈病变严重程度的加剧,hnRNP E1 的表达水平呈现逐渐降低趋势。QING 等^[44]采用免疫组化法,对 116 名维吾尔族与汉族女性的 hnRNP E2 蛋白表达水平进行检测,结果显示宫颈癌组织中 hnRNP E2 蛋白的表达水平高于正常宫颈组织。FAY 等^[45]则通过免疫组化法,分析了 50 例宫颈组织中一组 RNA 结合蛋白(包括 hnRNP A1、hnRNP C1/C2、hnRNP H、hnRNP I、ASF/SF2、SR 蛋白、HuR 及 U2AF)的表达谱,结果表明所有受测 RNA 结合蛋白在宫颈癌组织中的表达水平,均显著高于宫颈癌前病变组织。体外实验研究显示,沉默 hnRNP A2/B1 的表达后,可通过 PI3K/AKT 信号通路抑制宫颈癌细胞的增殖与侵袭能力、阻滞细胞周期进展,并诱导细胞凋亡^[46]。上述研究均提示,hnRNPs 与宫颈病变的发生存在紧密联系。研究发现,通过调

控 hnRNPs 可同时干扰 HPV 生命周期并逆转宫颈癌的恶性表型,针对 hnRNPs 的 RNA 靶向疗法,包括 CRISPR/Cas9 及纳米颗粒递送系统,重点围绕抑制 HPV 病毒复制并恢复正常的剪接程序的研究目前已有报道^[47]。鉴于 hnRNPs 功能的多样性及其基因表达调控的复杂性,其在宫颈病变中的详细作用机制仍有待进一步深入研究。

5 小结和展望

宫颈癌的发生发展是宿主细胞与 HPV 持续相互作用下多步骤、多环节的生物学过程,其中 HPV DNA 与宿主基因的整合是驱动宫颈上皮细胞从癌前病变向浸润癌发展的关键环节。本研究围绕 hnRNPs 这一关键 RBPs 展开分析,明确其作为 HPV 基因表达调控网络中的重要分子,通过多种选择性剪接异构体参与 HPV16 mRNA 的加工修饰过程,包括剪接、转运及稳定性维持等关键环节,在细胞核与细胞质的 mRNA 稳态调控中扮演着不可替代的角色。hnRNPs 可通过转录及转录后水平的双重调控模式影响 HPV 基因表达特征,进而参与 HPV DNA 整合后宿主细胞的表现遗传重塑、细胞周期紊乱等恶性转化进程。尽管 hnRNPs 对 HPV 的调控及其在宫颈癌变中的作用取得了重要进展,但还面临着一些挑战。hnRNPs 家族包含多种亚型,不同亚型在 HPV 整合、mRNA 加工中的作用可能存在差异。HPV DNA 在宿主基因组中的整合位点具有随机性与偏好性,不同整合位点可能影响 hnRNPs 与 HPV 基因的结合效率。针对 hnRNPs 与 HPV mRNA 的相互作用结构域,可利用结构生物学技术解析二者结合的三维结构,开展体外细胞实验与动物模型验证,推动从基础研究向临床转化的跨越。HPV 与宿主基因整合引发宫颈病变的机制是宫颈癌及癌前病变研究的核心焦点与重要方向,以 hnRNPs 对 HPV 的调控为突破口,深入挖掘宫颈癌变的发生原因与机制,将为宫颈病变的机制研究开辟新的思路,同时为宫颈病变的精准干预和防控提供科学支撑。

参考文献:

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI:10.3322/caac.21834.

[2] SUN K, HAN B, ZENG H, et al. Incidence and Mortality of Cancers in Female Genital Organs - China,

2022[J]. *China CDC Wkly*, 2024, 6(10): 195-202. DOI:10.46234/ccdcw2024.040.

[3] ZUR HAUSEN H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(5): 342-350. DOI:10.1038/nrc798.

[4] CARPENTER B, MACKAY C, ALNABULSI A, et al. The roles of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins in tumour development and progression[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1765(2): 85-100. DOI: 10.1016/j.bbcan.2005.10.002.

[5] JOHANSSON C, SCHWARTZ S. Regulation of human papillomavirus gene expression by splicing and polyadenylation[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(4): 239-251. DOI:10.1038/nrmicro2984.

[6] HAN F, GUO X Y, JIANG M X, et al. Structural biology of the human papillomavirus[J]. *Structure*, 2024, 32(11): 1877-1892. DOI: 10.1016/j.str.2024.09.011.

[7] MCBRIDE A A, WHITE E A. HPV Integration Can Drive the Formation of Virus-Host Extrachromosomal DNA in Tumors[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(4): 814-816. DOI:10.1158/2159-8290.CD-23-0097.

[8] BHATTACHARJEE R, DAS S S, BISWAL S S, et al. Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 174: 103675. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103675.

[9] PENG Q, WANG L, ZUO L, et al. HPV E6/E7: insights into their regulatory role and mechanism in signaling pathways in HPV-associated tumor[J]. *Cancer Gene Ther*, 2024, 31(1): 9-17. DOI: 10.1038/s41417-023-00682-3.

[10] ZHANG Y, QIU K, REN J, et al. Roles of human papillomavirus in cancers: oncogenic mechanisms and clinical use[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1):44. DOI:10.1038/s41392-024-02083-w.

[11] TAO Y, ZHANG Q, WANG H, et al. Alternative splicing and related RNA binding proteins in human health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):26. DOI:10.1038/s41392-024-01734-2.

[12] GEUENS T, BOUHY D, TIMMERMAN V. The hnRNP family: insights into their role in health and disease[J]. *Hum Genet*, 2016, 135(8): 851-867. DOI: 10.1007/s00439-016-1683-5.

[13] HASAN M K, JEANNINE BRADY L. Nucleic acid-binding KH domain proteins influence a spectrum of biological pathways including as part of membrane-localized complexes[J]. *J Struct Biol X*, 2024, 10: 100106. DOI: 10.1016/j.jysbx.2024.100106.

- [14] KAJITANI N, SCHWARTZ S. Role of Viral Ribonucleoproteins in Human Papillomavirus Type 16 Gene Expression[J]. *Viruses*, 2020, 12(10): 1110. DOI: 10.3390/v12101110.
- [15] CERASUOLO A, BUONAGURO L, BUONAGURO F M, et al. The Role of RNA Splicing Factors in Cancer: Regulation of Viral and Human Gene Expression in Human Papillomavirus-Related Cervical Cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 474. DOI: 10.3389/fcell.2020.00474.
- [16] ZHENG Y, JÖNSSON J, HAO C, et al. Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A1 (hnRNP A1) and hnRNP A2 Inhibit Splicing to Human Papillomavirus 16 Splice Site SA409 through a UAG-Containing Sequence in the E7 Coding Region[J]. *J Virol*, 2020, 94(20): e01509-20. DOI:10.1128/jvi.01509-20.
- [17] ZHAO X, FAY J, LAMBKIN H, SCHWARTZ S. Identification of a 17-nucleotide splicing enhancer in HPV-16 L1 that counteracts the effect of multiple hnRNP A1-binding splicing silencers[J]. *Virology*, 2007, 369(2): 351-363. DOI: 10.1016/j.virol.2007.08.002.
- [18] ZHAO X, RUSH M, SCHWARTZ S. Identification of an hnRNP A1-dependent splicing silencer in the human papillomavirus type 16 L1 coding region that prevents premature expression of the late L1 gene[J]. *J Virol*, 2004, 78(20): 10888-10905. DOI: 10.1128/jvi.78.20.10888-10905.2004.
- [19] DHANJAL S, KAJITANI N, GLAHDER J, et al. Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein C Proteins Interact with the Human Papillomavirus Type 16 (HPV16) Early 3'-Untranslated Region and Alleviate Suppression of HPV16 Late L1 mRNA Splicing[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(21): 13354-13371. DOI: 10.1074/jbc.M115.638098.
- [20] LI X, JOHANSSON C, GLAHDER J, et al. Suppression of HPV-16 late L1 5'-splice site SD3632 by binding of hnRNP D proteins and hnRNP A2/B1 to upstream AUAGUA RNA motifs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(22): 10488-10508. DOI:10.1093/nar/gkt803.
- [21] SOMBERG M, ZHAO X, FRÖHLICH M, et al. Polypyrimidine tract binding protein induces human papillomavirus type 16 late gene expression by interfering with splicing inhibitory elements at the major late 5' splice site, SD3632[J]. *J Virol*, 2008, 82(7): 3665-3678. DOI:10.1128/jvi.02140-07.
- [22] OBERG D, FAY J, LAMBKIN H, SCHWARTZ S. A downstream polyadenylation element in human papillomavirus type 16 L2 encodes multiple GGG motifs and interacts with hnRNP H[J]. *J Virol*, 2005, 79(14): 9254-9269. DOI:10.1128/jvi.79.14.9254-9269.2005.
- [23] HAN Y, DING L, LIU C L, et al. Synthetic effect of folate deficiency, low expression of hnRNP E2 and down-regulation of HPV16 L1 and L2 proteins on cervical intraepithelial neoplasia: A cross-sectional study based on a Chinese community[J]. *Alexandria Engineering Journal*, 2021, 60: 2619-2627. DOI: 10.1016/j.aej.2020.12.019.
- [24] SONG L, MAO R, DING L, et al. hnRNP E1 Regulates HPV16 Oncogene Expression and Inhibits Cervical Cancerization[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 905900. DOI:10.3389/fonc.2022.905900.
- [25] LYU Y, SONG L, MAO R, et al. hnRNP K induces HPV16 oncogene expression and promotes cervical cancerization[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(9): 6225-6237. DOI:10.1007/s00432-023-04585-6.
- [26] QI F, LI Y, YANG X, et al. Significance of alternative splicing in cancer cells[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(2): 221-228. DOI:10.1097/cm9.0000000000000542.
- [27] NING X, FU Z, ZHANG J, et al. The role of alternative splicing in lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2023, 92(2): 83-95. DOI: 10.1007/s00280-023-04553-4.
- [28] CHIO S, CHO N, KIM E M, et al. The role of alternative pre-mRNA splicing in cancer progression[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 249. Published 2023 Oct 24. DOI:10.1186/s12935-023-03094-3.
- [29] ZHAO X, SCHWARTZ S. Inhibition of HPV-16 L1 expression from L1 cDNAs correlates with the presence of hnRNP A1 binding sites in the L1 coding region[J]. *Virus Genes*, 2008, 36(1): 45-53. DOI:10.1007/s11262-007-0174-0.
- [30] ORRÙ B, CUNNIFFE C, RYAN F, SCHWARTZ S. Development and validation of a novel reporter assay for human papillomavirus type 16 late gene expression[J]. *J Virol Methods*, 2012, 183(2): 106-116. DOI: 10.1016/j.jviromet.2012.03.023.
- [31] OBERG D, COLLIER B, ZHAO X, SCHWARTZ S. Mutational inactivation of two distinct negative RNA elements in the human papillomavirus type 16 L2 coding region induces production of high levels of L2 in human cells[J]. *J Virol*, 2003, 77(21): 11674-11684. DOI:10.1128/jvi.77.21.11674-11684.2003.
- [32] DAI S, WANG C, ZHANG C, et al. PTB: Not just a polypyrimidine tract-binding protein[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(5): 2357-2373. DOI:10.1002/jcp.30716.
- [33] LEE J M, HAMMAREN H M, SAVITSKI M M, et al.

- Control of protein stability by post-translational modifications[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 201. DOI: 10.1038/s41467-023-35795-8.
- [34] PAN S, CHEN R. Pathological implication of protein post-translational modifications in cancer[J]. *Mol Aspects Med*, 2022, 86: 101097. DOI: 10.1016/j.mam.2022.101097.
- [35] STUDESTILL C J, MOODY C A. For Better or Worse: Modulation of the Host DNA Damage Response by Human Papillomavirus[J]. *Annu Rev Virol*, 2023, 10(1): 325-345. DOI: 10.1146/annurev-virology-111821-103452.
- [36] NILSSON K, WU C, KAJITANI N, et al. The DNA damage response activates HPV16 late gene expression at the level of RNA processing[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(10): 5029-5049. DOI: 10.1093/nar/gky227.
- [37] HAN X, XIANG X, YANG H, et al. p300-Catalyzed Lysine Crotonylation Promotes the Proliferation, Invasion, and Migration of HeLa Cells via Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A1 [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2020, 2020: 5632342. DOI: 10.1155/2020/5632342.
- [38] FRANCIES F Z, BASSA S, CHATZIOANNOU A, et al. Splicing Genomics Events in Cervical Cancer: Insights for Phenotypic Stratification and Biomarker Potency[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(2): 130. DOI: 10.3390/genes12020130.
- [39] LI Y, ZHANG S, LI Y, et al. The Regulatory Network of hnRNPs Underlying Regulating PKM Alternative Splicing in Tumor Progression[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(5): 566. DOI: 10.3390/biom14050566.
- [40] 高雯, 丁玲, 宋志超, 等. 人乳头瘤病毒16早期基因E2和E6与核不均一核糖核蛋白E2在宫颈癌变中的作用及其交互效应[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(01): 92-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.01.017.
- [41] 丁玲, 王金桃, 冯美娟, 等. hnRNP K在宫颈上皮内瘤样变中的作用及其与HPV16交互效应[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(12): 1630-1635. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.12.018.
- [42] 吕元婧, 丁玲, 李巧玲, 等. hnRNP E1与HPV16早期基因E2和E6在宫颈癌变中的作用及交互效应[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(4): 466-470. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.04.018.
- [43] PILLAI M R, CHACKO P, KESARI L A, et al. Expression of folate receptors and heterogeneous nuclear ribonucleoprotein E1 in women with human papillomavirus mediated transformation of cervical tissue to cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2003, 56(8): 569-574. DOI: 10.1136/jcp.56.8.569.
- [44] QING S, TULAKE W, RU M, et al. Proteomic identification of potential biomarkers for cervical squamous cell carcinoma and human papillomavirus infection[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(4): 1010428317697547. DOI: 10.1177/1010428317697547.
- [45] FAY J, KELEHAN P, LAMBKIN H, SCHWARTZ S. Increased expression of cellular RNA-binding proteins in HPV-induced neoplasia and cervical cancer[J]. *J Med Virol*, 2009, 81(5): 897-907. DOI: 10.1002/jmv.21406.
- [46] SHI X, RAN L, LIU Y, et al. Knockdown of hnRNP A2/B1 inhibits cell proliferation, invasion and cell cycle triggering apoptosis in cervical cancer via PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3): 939-950. DOI: 10.3892/or.2018.6195.
- [47] WANG J, SUN D, WANG M, et al. Multiple functions of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins in the positive single-stranded RNA virus life cycle[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 989298. DOI: 10.3389/fimmu.2022.989298.



王金桃,女,医学博士,二级教授,博士生导师,山西省教学名师,山西省高层次人才。任中华医学会流行病学肿瘤分会委员,中国抗癌协会肿瘤流行病学专委会常委,中国疫苗协会常委等职,主持完成国家自然科学基金、国家科技部重点科研专项、Global Health Catalyzer Research Fund等项目8项,以及美国NIH、WHO等国际合作项目20多项。以肿瘤流行病学为稳定的科研方向,带领团队构建了宫颈病变自然人群队列,对宫颈癌病因和发病机制进行了系列研究,在国内外权威杂志发表学术论文180多篇,以第一获奖人荣获中国抗癌协会科技三等奖、山西省科技进步二等奖、山西省个人科技奉献一等奖等4项。主编/副主编《流行病学》《卫生微生物学》等国家规划教材16部,参编28部,培养博、硕士研究生130余名,荣获全国高等学校骨干教师、山西省优秀研究生导师等殊荣。Email:wangjt59@163.com