

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.18.021

血清 OPN、CXCL13、CXCL16 与宫颈癌根治术患者增殖基因表达及术后复发的关系 *

庄珩之 李 玮 刘 俊 梁 馨 许家秀 王圣坦[△]

(海南省人民医院妇科 海南 海口 570311)

摘要 目的:探讨血清骨桥蛋白(OPN)、CXC 亚家族趋化因子(CXCL)13、CXCL16 水平与宫颈癌根治术患者增殖基因表达的相关性及与患者术后复发的关系。**方法:**选取 2014 年 1 月至 2016 年 1 月期间本院诊治的 92 例宫颈癌根治术患者(宫颈癌组),64 例宫颈上皮内瘤变(CIN)患者作为 CIN 组,48 例健康查体志愿者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测三组血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平。采用荧光定量 PCR 检测宫颈癌组和 CIN 组组织中增殖基因[血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4) mRNA、转录因子(FOXP3) mRNA]水平。Pearson 相关分析血清 OPN、CXCL13、CXCL16 和增殖基因 ANGPTL4 mRNA、FOXP3 mRNA 的相关性。对宫颈癌组患者进行随访,根据随访期复发情况分为复发组 39 例、未复发组 53 例。单因素及多因素 Logistic 回归分析宫颈癌根治术后复发的危险因素。**结果:**宫颈癌组血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平显著高于 CIN 组和对照组($P<0.05$)。宫颈癌组病灶中增殖基因 ANGPTL4 mRNA、FOXP3 mRNA 表达明显高于 CIN 组($P<0.05$)。宫颈癌组血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平与增殖基因 ANGPTL4 mRNA、FOXP3 mRNA 表达均呈显著正相关($P<0.05$)。随访过程中,出现复发患者 39 例,复发率为 42.39%(39/92)。复发与未复发组患者在 FIGO 分期、组织学分级、浸润深度、淋巴结转移,血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平之间,差异具有显著性($P<0.05$)。FIGO 分期 II 期、组织学分级低分化、浸润深度 $>1/2$ 、有淋巴结转移、血清 OPN ≥ 3.65 ng/mL、血清 CXCL13 ≥ 191.63 pg/mL、血清 CXCL16 ≥ 119.46 pg/mL 是宫颈癌患者根治术后复发的危险因素($P<0.05$)。**结论:**血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平与宫颈癌增殖基因表达呈正相关,血清 OPN、CXCL13、CXCL16 高表达是宫颈癌根治术后复发的危险因素。

关键词:骨桥蛋白;CXC 亚家族趋化因子 13;CXC 亚家族趋化因子 16;增殖基因;复发转移

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)18-3514-06

Relationship between Serum OPN, CXCL13, CXCL16 and Proliferative Gene Expression and Postoperative Recurrence in Patients with Cervical Cancer after Radical Hysterectomy*

ZHUANG Heng-zhi, LI Wei, LIU Jun, LIANG Xin, XU Jia-xiu, WANG Sheng-tan[△]

(Department of Gynaecology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan, 570311, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between the levels of serum osteopontin (OPN), CXC subfamily chemokine (CXCL)13 and CXCL16 and proliferative gene expression of cervical cancer after radical operation and their relationship with postoperative recurrence. **Methods:** 92 patients with radical cervical cancer (cervical cancer group), 64 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) were selected as CIN group and 48 healthy volunteers as control group who underwent radical hysterectomy in our hospital from January 2014 to January 2016 were selected. The levels of serum OPN, CXCL13 and CXCL16 in the three groups were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of proliferating gene [angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) mRNA, transcription factor (FOXP3) mRNA] in cervical cancer group and CIN group were detected by fluorescence quantitative PCR. The correlation between serum OPN, CXCL13, CXCL16 and proliferation gene ANGPTL4 mRNA, FOXP3 mRNA were analyzed by Pearson correlation. The patients in the cervical cancer group were followed up, they were divided into 39 cases in the recurrence group and 53 cases in the non recurrence group according to the recurrence during the follow-up period. Univariate and multivariate logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of recurrence after radical resection of cervical cancer. The risk factors of recurrence after radical hysterectomy were analyzed by single factor analysis and multiple logistic regression. **Results:** The levels of serum OPN, CXCL13 and CXCL16 in cervical cancer group were significantly higher than those in CIN group and control group ($P<0.05$). The expressions of proliferating gene ANGPTL4 mRNA and Foxp3 mRNA in cervical cancer group were significantly higher than those in CIN group ($P<0.05$). The levels of serum OPN, CXCL13 and CXCL16 in cervical cancer group were significantly positively correlated with the expression of

* 基金项目:海南省自然科学基金项目(821MS133)

作者简介:庄珩之(1992-),女,硕士,住院医师,从事妇科恶性肿瘤方向的研究,E-mail:zhz_0706@163.com

[△] 通讯作者:王圣坦(1981-),男,硕士,副主任医师,从事妇科肿瘤方向的研究,E-mail:2000wangtan@163.com

(收稿日期:2022-02-19 接受日期:2022-03-15)

proliferation gene ANGPTL4 mRNA and Foxp3 mRNA ($P<0.05$). During the follow-up, 39 patients had recurrence, and the recurrence rate was 42.39%(39/92). There were significant differences in FIGO stage, histological grade, depth of invasion, lymph node metastasis, serum OPN, CXCL13 and CXCL16 between recurrent and non recurrent groups ($P<0.05$). FIGO stage II, histological grade poorly differentiated, depth of invasion $> 1/2$, lymph node metastasis, serum OPN ≥ 3.65 ng/mL, serum CXCL13 ≥ 191.63 pg/mL, serum CXCL16 ≥ 119.46 pg/mL were the risk factors for recurrence after radical operation of cervical cancer ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of serum OPN, CXCL13 and CXCL16 are positively correlated with the expression of proliferative genes in cervical cancer, The high expression of serum OPN, CXCL13 and CXCL16 is a risk factor for recurrence after radical hysterectomy.

Key words: Osteopontin; CXC subfamily chemokine 13; CXC subfamily chemokine 16; Proliferative gene; Recurrence and metastasis

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)18-3514-06

前言

宫颈癌是女性第四大常见的恶性肿瘤,宫颈癌死亡患者例数占女性所有恶性肿瘤的 3.96%,特别是经济欠发达地区较为常见^[1]。我国宫颈癌每年发病例数达 10.6 万,死亡例数达 4.5 万例^[2]。早期宫颈癌的常用治疗手段为手术,但部分患者术后仍可发生复发转移,导致患者不良生存预后^[3,4]。因此,寻找影响宫颈癌患者术后复发转移的因素,对于患者术后结局预测具有较大意义。骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)是分泌型钙结合磷酸化糖蛋白,在肺癌^[5]、乳腺癌^[6]等恶性肿瘤中表达升高,其能够通过促进肿瘤细胞发生上皮间质转换,提高肿瘤细胞的侵袭和转移能力,促进肿瘤的发生发展,是判断肿瘤预后的标志物。目前研究认为,肿瘤的发生发展过程不仅是肿瘤细胞本身异常,还受到肿瘤微环境中免疫细胞分泌产生的趋化因子、细胞因子的影响^[7,8]。CXC 亚家族趋化因子(CXC subfamily chemokine, CXCL) 13、CXCL16 是由肿瘤微环境中的肿瘤细胞、巨噬细胞等分泌产生的趋化因子,通过结合肿瘤细胞表面相应配体趋化因子配体 5、6,发挥调控肿瘤细胞增殖及转移的生物学功能^[9,10]。本研究通过分析血清 OPN、CXCL13、CXCL16 与宫颈癌增殖相关基因的表达相关性,探讨血清 OPN、CXCL13、CXCL16 与宫颈癌根治术患者术后复发关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月至 2016 年 1 月期间本院诊治的 92 例宫颈癌患者(宫颈癌组)。纳入标准:(1)经病理学检查确诊宫颈癌,并接受宫颈癌根治术治疗;(2)既往未经放化疗等抗肿瘤治疗;(3)临床及随访资料完整,患者及家属对本研究知情同意。排除标准:(1)合并其他慢性炎症性疾病;(2)合并严重心肺功能不全不能接受手术治疗;(3)妊娠或哺乳期女性。92 例宫颈癌患者,年龄在 33~69 岁,平均年龄(61.62 ± 7.03)岁。病理类型:鳞癌 81 例,腺癌 11 例。根据 2009 年 FIGO 临床分期标准^[11]: I 期患者 34 例, II 期患者 58 例。淋巴结转移情况:伴淋巴结转移者 57 例,无淋巴结转移者 35 例;浸润深度: $\leq 1/2$ 者 41 例, $> 1/2$ 者 51 例。组织学分级:低分化者为 53 例,高中分化者为 39 例。选取同期诊治的经病理检查明确的 64 例宫颈上皮内瘤变(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)患者作为 CIN 组,年龄在 34~71 岁之间,平均年龄(59.81 ± 6.34)岁。48 例健康查体志愿者作为对照组,年龄 35~70 岁,平均年龄(60.04 ± 5.30)

岁。三组之间年龄无明显差异($P>0.05$),均衡可比。本研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 血清 OPN、CXCL13 及 CXCL16 检测

留取各组研究对象清晨空腹静脉血标本 5 mL,离心取上清,应用酶联免疫吸附法测定血清 OPN、CXCL13 及 CXCL16 水平。试剂盒购自上海纪宁生物公司。简要实验步骤:96 孔板上设标准品孔和样本孔,每孔加入 50 μ L 样本,加酶结合物 100 μ L,混匀封板,37℃ 孵育 30 min,加洗涤液 350 μ L,反复洗涤 5 次,然后加底物 A 液 50 μ L、B 液 50 μ L,混合均匀后,封板 37℃ 孵育 15 min,加终止液 50 μ L。充分混匀后 450 nm 波长处测定各孔的 OD 值,参考标准品浓度的 OD 值,对应计算样品的浓度值。

1.3 增殖相关基因血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)mRNA、转录因子(FOXP3)mRNA 表达检测

采用荧光定量 PCR 法。将 50 mg 病灶组织液氮中研磨,采用 TRIzol 法提取组织中总 RNA,经 NanoDrop2000 微量分光光度计(美国赛默飞世尔公司)鉴定 RNA 纯度 OD260/OD280=1.8-2.1 之间。将总 RNA 反转录为 cDNA。以 cDNA 为模板,按 SYBR Green PCR Mix 试剂盒说明进行 PCR 扩增。引物序列:ANGPTL4 正向序列 5'-GTCCACCGACCTCCCGTTA-3'、反向序列 5'-CCTCATGGTCTAGGTGCTTGT-3', FOXP3 正向序列 5'-GTGGCCCGGATGTGAGAAG-3'、反向序列 5'-GGAGCCCTTGTCGGATGATG-3';GAPDH 正向序列 5'-TGGCCCTGACAATCATAGCC-3'、反向序列 5'-GAGTCC-CACGATGGAGTAGAA-3'。总反应体系 20 μ L, cDNA 2 μ L, 正反向引物各 1 μ L, SYBR Green MIX 10 μ L, 双蒸水 6 μ L。反应条件:95℃ 预变性 1 min, 95℃ 变性 20 s, 62℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 30 s 共 40 个循环。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 ANGPTL4 mRNA、FOXP3 mRNA 相对表达量。

1.4 随访

宫颈癌患者出院后开始随访,采用门诊或电话联系的方式进行随访,随访截止日期为 2021 年 2 月,记录所有患者的无进展生存时间,随访终点为随访结束或患者出现肿瘤复发。

1.5 统计学方法

应用 SPSS22.0 软件对数据进行分析。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,两组间比较采用 t 检验,三组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-q 检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用卡方检验。应用多因素 Logistic

回归分析影响宫颈癌根治术后复发的危险因素。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平及病灶组织增殖基因表达比较

三组血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。宫颈癌组血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平显著高于 CIN 组, CIN 组血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平显著高于对照组 ($P<0.05$)。相比于 CIN 组, 宫颈癌组病灶中增殖基因 ANGPTL4 mRNA、FOXP3 mRNA 表达明显较高 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平及病灶组织增殖基因表达比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum OPN, CXCL13 and CXCL16 levels and proliferative gene expression in lesion tissues in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	OPN(ng/mL)	CXCL13(pg/mL)	CXCL16(pg/mL)	ANGPTL4 mRNA	FOXP3 mRNA
Control group	48	0.91± 0.12	116.88± 23.17	17.85± 3.65	-	-
CIN group	64	1.33± 0.16*	130.94± 25.12*	30.17± 5.12*	0.97± 0.16	0.92± 0.17
Cervical cancer group	92	2.82± 0.31*#	180.34± 30.16*#	97.38± 13.56*#	3.22± 0.35#	2.31± 0.41#
F/t		1587.142	99.184	1828.007	45.524	24.488
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group, * $P<0.05$. Compared with CIN group, # $P<0.05$.

2.2 血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平与宫颈癌增殖基因 ANGPTL4 mRNA、FOXP3 mRNA 表达的相关性

ANGPTL4 mRNA、FOXP3 mRNA 表达均呈显著正相关 ($P<0.05$)。见表 2。

宫颈癌组血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平与增殖基因

表 2 血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平与宫颈癌增殖基因 ANGPTL4 mRNA、FOXP3 mRNA 表达的相关性

Table 2 Correlation between serum OPN, CXCL13 and CXCL16 levels and the expression of proliferation genes ANGPTL4 mRNA and Foxp3 mRNA in cervical cancer

Indexes	OPN		CXCL13		CXCL16	
	r	P	r	P	r	P
ANGPTL4 mRNA	0.514	0.000	0.625	0.000	0.575	0.000
FOXP3 mRNA	0.628	0.000	0.467	0.000	0.617	0.000

2.3 宫颈癌根治术后复发情况的单因素分析

随访过程中, 出现复发患者 39 例, 复发率为 42.39% (39/92)。复发与未复发组患者在年龄、肿瘤大小、病理类型之

间无明显差异 ($P>0.05$), 在 FIGO 分期、组织学分级、浸润深度、淋巴结转移, 血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平之间, 差异具有显著性 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 宫颈癌根治术后复发情况的单因素分析

Table 3 Single factor analysis of recurrence after radical resection of cervical cancer

Factors	Recurrence group(n=39)	Non recurrence group(n=53)	χ^2/t	P
Age(year)	62.35± 5.11	61.09± 6.27	1.028	0.307
Tumor size(cm)			0.600	0.438
<4	25(64.10%)	38(71.70%)		
≥4	14(35.90%)	15(28.30%)		
Pathological type			0.048	0.827
Adenocarcinoma	5(12.82%)	6(11.32%)		
Squamous cell carcinoma	34(87.18%)	47(88.68%)		
FIGO			7.867	0.005
I	8(20.51%)	26(49.06%)		
II	31(79.49%)	27(50.94%)		
Histological grading			5.579	0.018

Low differentiation	28(71.79%)	25(47.17%)		
High school differentiation	11(28.21%)	28(52.83%)		
Infiltration depth			5.216	0.022
≤1/2	12(30.77%)	29(54.72%)		
>1/2	27(69.23%)	24(45.28%)		
Lymph node metastasis			6.433	0.011
Yes	30(76.92%)	27(50.94%)		
No	9(23.08%)	26(49.06%)		
OPN(ng/mL)	3.73± 0.34	2.15± 0.27	24.836	0.000
CXCL13(pg/mL)	206.92± 28.17	160.78± 32.53	7.109	0.000
CXCL16(pg/mL)	120.48± 14.19	80.38± 12.56	14.321	0.000

2.4 宫颈癌根治术后复发危险因素的多因素 Logistic 回归分析

根据术后复发情况为因变量(0= 未复发, 1= 复发), 将单因素分析中组间差异显著的指标包括 FIGO 分期、组织学分级、浸润深度、淋巴结转移, 血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平纳

入多因素 Logistic 回归模型。结果 FIGO 分期 II 期、组织学分级低分化、浸润深度>1/2、有淋巴结转移、血清 OPN≥3.65 ng/mL、血清 CXCL13≥191.63 pg/mL、血清 CXCL16≥119.46 pg/mL 是宫颈癌根治术患者复发的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 宫颈癌根治术后复发危险因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for recurrence after radical resection of cervical cancer

Factors	Variable assignment	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
FIGO	1=II stage, 0= I stage	0.313	0.191	15.610	0.000	1.460	1.081~1.729
Histological grading	1=low differentiation, 0=high school differentiation	0.335	0.163	7.096	0.009	1.398	1.183~1.648
Infiltration depth	1=>1/2, 0=≤1/2	0.237	0.185	8.420	0.004	1.253	1.007~1.587
Lymph node metastasis	1=yes, 0=no	0.358	0.205	14.344	0.000	1.432	1.189~1.720
OPN	1=≥3.65 ng/mL, 0=<3.65 ng/mL	0.643	0.172	20.851	0.000	1.902	1.558~2.510
CXCL13	1=≥191.63 pg/mL, 0=<191.63 pg/mL	0.616	0.211	15.155	0.000	1.851	1.350~2.522
CXCL16	1=≥119.46 pg/mL, 0=<119.46 pg/mL	0.520	0.198	10.746	0.000	1.682	1.233~2.296

3 讨论

宫颈癌是女性常见的生殖道恶性肿瘤。早期和局部浸润宫颈癌患者经积极治疗后 5 年生存率可达 80%, 但由于肿瘤异质性, 相同肿瘤分期的患者预后不一, 部分患者仍会出现肿瘤复发^[2]。宫颈癌术后复发是术中肉眼可见的肿瘤完全切除并且切缘阴性, 术后 6 个月以后出现新发病灶, 病理与原发肿瘤相同^[13]。深入研究宫颈癌疾病发生发展的机制, 寻找能够预测肿瘤复发的血清肿瘤标志物, 识别具有高复发风险的宫颈癌患者^[14], 对于临床诊治和随访观察具有重要临床意义。

OPN 是一种含 RGD 整合素结合区的分泌型蛋白, 受糖基化、磷酸化等修饰调节, 广泛分布于人体肾、肺、肝等多种组织和细胞中^[15]。近年来发现, 肿瘤中 OPN 的异常表达上调通过激活 AKT、磷脂酰肌醇三激酶等, 促进恶性肿瘤的增殖^[16]。本研究中, 宫颈癌患者血清 OPN 表达显著高于 CIN 组及对照组, 提示

OPN 可能参与宫颈癌的肿瘤发生过程。OPN 编码基因启动子受到上游顺式作用元件的调控。研究发现, 肿瘤发生时, 转录因子 TCF-4 能够结合到 OPN 编码基因的启动子区域, 促进 OPN 蛋白表达^[17]。单因素及多因素 Logistic 回归分析发现, 血清 OPN 表达升高是宫颈癌患者术后复发的危险因素。目前 OPN 参与促进宫颈癌复发的机制尚不清楚。有学者在体外细胞研究中证实, CaSki 细胞系中 OPN 过表达能够增加肿瘤细胞对顺铂的耐药性, 促进肿瘤的恶性进展^[18]。此外, 肿瘤中 OPN 的表达增加能够促进微环境中巨噬细胞向 M2 型分化, 促进 M2 型巨噬细胞分泌免疫抑制细胞因子, 如白介素 (Interleukin, IL)-6 等, 抑制 CD8⁺T 细胞的肿瘤杀伤功能, 促进肿瘤增殖^[15]。

CXCL13 和 CXCL16 是肿瘤微环境中重要的趋化因子, 对机体共有免疫发挥调节作用, 其中 CXCL13 能够通过结合 CD8⁺T 细胞表面的趋化因子受体 5, 抑制其肿瘤杀伤功能^[19], 而 CXCL16 能够通过结合肿瘤杀伤 T 细胞表面的趋化因子受体

6,抑制其杀伤细胞的效应功能^[20]。本研究中,宫颈癌患者血清 CXCL13、CXCL16 均显著高于对照组及 CIN 组,提示宫颈癌中 CXCL13、CXCL16 表达上调。其原因可能与肿瘤中 CXCL13、CXCL16 的表达受上游非编码 RNA 的调控有关。研究表明,肿瘤微环境中巨噬细胞分泌产生 CXCL13 受到微小 RNA-934 的表达调节,微小 RNA-934 表达下调导致 CXCL13 分泌增多,促进巨噬细胞向 M2 型极化,促进肿瘤的恶性表型的发生发展^[21]。此外,有学者报道,miR-873 能够结合 CXCL16 mRNA,调控其表达,肿瘤中 miR-873 表达下调导致 CXCL16 表达升高,CXCL16 通过促进肿瘤细胞的增殖及迁移,促进肿瘤复发,导致患者不良预后^[22]。单因素及多因素 Logistic 回归分析发现,血清 CXCL13、CXCL16 表达升高是宫颈癌患者术后复发的危险因素,提示 CXCL13、CXCL16 表达上调参与宫颈癌的复发。研究发现,肿瘤微环境中肿瘤细胞能够分泌产生 CXCL13,招募免疫抑制功能的滤泡性辅助 T 细胞进入肿瘤微环境,TFH 细胞通过抑制微环境中肿瘤杀伤 T 细胞的功能,发挥免疫抑制的作用,进而促进肿瘤的复发^[23]。此外,肿瘤细胞分泌产生的 CXCL16 能够通过自分泌途径,结合肿瘤细胞表面的 CXCR6 受体,进而激活下游磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 通路,促进肿瘤细胞的恶性增殖及转移^[24]。此外,本研究中 FIGO 临床分期 II 期、组织学分级低分化、浸润深度 > 1/2 及有淋巴结转移也是宫颈癌根治术患者复发转移的危险因素。本研究中,FIGO 临床分期、组织学分级、浸润深度及淋巴结转移也是宫颈癌患者术后复发的危险因素,与既往研究报道一致^[25,26]。临床上对于较高 FIGO 分期、低分化程度、浸润深度 > 1/2 及伴淋巴结转移的患者,肿瘤的恶性程度高,肿瘤可能存在为微小转移灶,手术难以彻底切除,术后容易发生复发,并导致患者较短的术后总体生存时间。

肿瘤细胞恶性增殖是影响宫颈癌术后复发重要生物学行为。目前已发现多种促增殖基因表达的异常改变参与肿瘤的发生发展过程。ANGPTL4 是促血管生成的蛋白,近年来发现 ANGPTL4 能够促进肿瘤细胞糖酵解代谢,促进肿瘤细胞的恶性增殖^[27]。FOXP3 是重要的转录因子,主要表达于调节性 T 细胞中,其表达水平升高抑制肿瘤杀伤 T 细胞的功能,进而发挥抑制细胞增殖的效应^[28]。本研究中,宫颈癌组 ANGPTL4 mRNA、FOXP3 mRNA 表达明显高于 CIN 组,结果表明增殖相关基因 ANGPTL4、FOXP3 表达升高参与宫颈癌的发生过程,与以往研究报道一致^[29,30],表明 ANGPTL4 mRNA、FOXP3 mRNA 高表达的宫颈癌组织具有较强的肿瘤的恶性增殖能力和血管生成能力。进一步分析血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平与增殖相关基因表达的相关性,结果血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平与增殖基因 ANGPTL4 mRNA、FOXP3 mRNA 表达均呈显著正相关,进一步证实宫颈癌患者血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平的变化能够反映病灶内增殖基因表达量的变化,从而评估宫颈癌肿瘤细胞的增殖能力。

综上所述,宫颈癌患者血清中 OPN、CXCL13、CXCL16 表达水平显著升高,并且三者与宫颈癌增殖基因表达呈正相关,是宫颈癌根治术后复发的危险因素,通过检测血清 OPN、CXCL13、CXCL16 水平能够辅助评估宫颈癌组织内增殖的恶性生物学行为。但本研究样本量有限,未对 OPN、CXCL13、CXCL16

在宫颈癌发生发展过程中的机制进行深入研究,有待今后深入探索。

参考文献(References)

- [1] 李道娟,师金,靳晶,等. 宫颈癌的流行病学趋势 [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(9): 912-916
- [2] 张仲华,刘晨璐,任会叶,等. 2003-2018 年间中国女性宫颈癌发病与死亡趋势研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2022, 26(1): 14-20
- [3] 曹媛,樊晓妹. MRI 预测宫颈癌放疗后复发及转移的研究进展 [J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(6): 665-669
- [4] Feng CH, Mell LK, Sharabi AB, et al. Immunotherapy With Radiotherapy and Chemoradiotherapy for Cervical Cancer[J]. Semin Radiat Oncol, 2020, 30(4): 273-280
- [5] Shi L, Hou J, Wang L, et al. Regulatory roles of osteopontin in human lung cancer cell epithelial-to-mesenchymal transitions and responses [J]. Clin Transl Med, 2021, 11(7): 486-499
- [6] Zuo H, Yang D, Wan Y. Fam20C Regulates Bone Resorption and Breast Cancer Bone Metastasis through Osteopontin and BMP4 [J]. Cancer Res, 2021, 81(20): 5242-5254
- [7] DeBerardinis RJ. Tumor Microenvironment, Metabolism, and Immunotherapy[J]. N Engl J Med, 2020, 382(9): 869-871
- [8] Hinshaw DC, Shevde LA. The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression [J]. Cancer Res, 2019, 79 (18): 4557-4566
- [9] Korbecki J, Kojder K, Kapczuk P, et al. The Effect of Hypoxia on the Expression of CXC Chemokines and CXC Chemokine Receptors-A Review of Literature[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 843-856
- [10] Han J, Fu R, Chen C, et al. CXCL16 Promotes Gastric Cancer Tumorigenesis via ADAM10-Dependent CXCL16/CXCR6 Axis and Activates Akt and MAPK Signaling Pathways[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17 (11): 2841-2852
- [11] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 105(2): 103-104
- [12] Lontos M, Kyriazoglou A, Dimitriadis I, et al. Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 137(8): 9-17
- [13] Moreira ASL, Cunha TM, Esteves S. Cervical cancer recurrence - can we predict the type of recurrence? [J]. Diagn Interv Radiol, 2020, 26 (5): 403-410
- [14] 朱争艳,郭静秋,陈雪梅,等. miR-142 通过靶向 HMGB1 对宫颈癌细胞生物学行为影响的实验研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21 (18): 3406-3412
- [15] Song Z, Chen W, Athavale D, et al. Osteopontin Takes Center Stage in Chronic Liver Disease[J]. Hepatology, 2021, 73(4): 1594-1608
- [16] Shevde LA, Samant RS. Role of osteopontin in the pathophysiology of cancer[J]. Matrix Biol, 2014, 37(7): 131-141
- [17] Tian J, Gao SG, Li YS, et al. The beta-catenin/TCF-4 pathway regulates the expression of OPN in human osteoarthritic chondrocytes[J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15(1): 344-356
- [18] Xu X, Jiang X, Chen L, et al. MiR-181a Promotes Apoptosis and Reduces Cisplatin Resistance by Inhibiting Osteopontin in Cervical Cancer Cells[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2019, 34(9): 559-565
- [19] Yang M, Lu J, Zhang G, et al. CXCL13 shapes immunoactive tumor microenvironment and enhances the efficacy of PD-1 checkpoint

- blockade in high-grade serous ovarian cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001136
- [20] Di Pilato M, Kfuri-Rubens R, Pruessmann JN, et al. CXCR6 positions cytotoxic T cells to receive critical survival signals in the tumor microenvironment[J]. *Cell*, 2021, 184(17): 4512-4530
- [21] Zhao S, Mi Y, Guan B, et al. Tumor-derived exosomal miR-934 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of colorectal cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 156-168
- [22] Wang Z, Liu W, Wang C, et al. miR-873-5p Inhibits Cell Migration and Invasion of Papillary Thyroid Cancer via Regulation of CXCL16 [J]. *Onco Targets Ther*, 2020,13(4): 1037-1046
- [23] Kazanietz MG, Durando M, Cooke M. CXCL13 and Its Receptor CXCR5 in Cancer: Inflammation, Immune Response, and Beyond[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10(7): 471-482
- [24] Mir H, Kapur N, Gales DN, et al. CXCR6-CXCL16 Axis Promotes Breast Cancer by Inducing Oncogenic Signaling [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14): 3568-3574
- [25] 何路路, 辜佳婷, 罗喜平. I A2~II B 期宫颈癌临床病理特征及盆腔淋巴结转移的危险因素[J]. *广东医学*, 2021, 42(6): 666-670
- [26] Ponce J, Fernandez-Gonzalez S, Gil-Moreno A, et al. Risk Factors for Recurrence after Robot-Assisted Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer: A Multicenter Retrospective Study[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3387-3392
- [27] Zheng X, Liu R, Zhou C, et al. ANGPTL4-Mediated Promotion of Glycolysis Facilitates the Colonization of *Fusobacterium nucleatum* in Colorectal Cancer[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(24): 6157-6170
- [28] Yang S, Liu Y, Li MY, et al. FOXP3 promotes tumor growth and metastasis by activating Wnt/beta-catenin signaling pathway and EMT in non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16 (1): 124-135
- [29] 聂丹, 刘玲, 夏纪毅, 等. 血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)敲低抑制宫颈癌 SiHa 细胞增殖并促进其凋亡 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(4): 488-492
- [30] Zhang L, Guo C, Ji T, et al. SOX2 Regulates lncRNA CCAT1/MicroRNA-185-3p/FOXP3 Axis to Affect the Proliferation and Self-Renewal of Cervical Cancer Stem Cells[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2021, 16 (1): 2-12

(上接第 3493 页)

- [21] Viscasillas J, Terrado J, Marti-Scharfhausen R, et al. A Modified Approach for the Ultrasound-Guided Quadratus Lumborum Block in Dogs: A Cadaveric Study[J]. *Animals (Basel)*, 2021, 11(10): 2945
- [22] Dam M, Moriggl B, Hansen CK, et al. The Pathway of Injectate Spread With the Transmuscular Quadratus Lumborum Block: A Cadaver Study[J]. *Anesth Analg*, 2017, 125(1): 303-312
- [23] Ahmed A, Fawzy M, Nasr MAR, et al. Ultrasound-guided quadratus lumborum block for postoperative pain control in patients undergoing unilateral inguinal hernia repair, a comparative study between two approaches[J]. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1): 184
- [24] 牟俊英, 刘涛, 叶刚, 等. 超声引导腰方肌阻滞联合全身麻醉对老年结直肠癌患者术后早期认知功能及应激的影响[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(7): 106-110
- [25] 贺钊, 李帛谦, 沈海琳, 等. 超声引导下神经阻滞麻醉对急诊股骨骨折手术患者血流动力学及应激反应的影响 [J]. *海军医学杂志*, 2021, 42(2): 205-208
- [26] 吉日木图雅, 韩东梅. 腹横肌平面阻滞联合地佐辛对妇科腹腔镜手术患者苏醒质量和应激指标的影响 [J]. *川北医学院学报*, 2021, 36(8): 1056-1059
- [27] Sondekoppam RV, Ip V, Johnston DF, et al. Ultrasound-guided lateral-medial transmuscular quadratus lumborum block for analgesia following anterior iliac crest bone graft harvesting: a clinical and anatomical study[J]. *Can J Anaesth*, 2018, 65(2): 178-187
- [28] Yang S, Chen K, Wan L. Combination of ultrasound-guided lumbosacral plexus block with anterior quadratus lumborum block in supine position for hip surgery: a case report [J]. *J Anesth*, 2020, 34 (5): 777-780
- [29] Sato M, Hara M, Uchida O. An antero-lateral approach to ultrasound-guided lumbar plexus block in supine position combined with quadratus lumborum block using single-needle insertion for pediatric hip surgery[J]. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(10): 1064-1065
- [30] Giordano C, Bassoricci E, Fusco P, et al. Ultrasound-guided quadratus lumborum block type 2 associated to continuous intravenous infusion of dexmetomidine for anesthesiologic management in laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: could it be a safe strategy?[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2019, 85(8): 919-920