

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.18.029

宫颈癌患者血清 LOXL2、PKM2 与根治术后远期复发的关系*

张娜¹ 刘翠¹ 孟令军² 李敏¹ 孙长青^{2Δ}

(1 山东大学齐鲁医院德州医院妇产科 山东 德州 253000; 2 山东大学齐鲁医院德州医院肿瘤科 山东 德州 253000)

摘要 目的:研究宫颈癌患者血清赖氨酰氧化酶样蛋白-2(LOXL2)及丙酮酸激酶 M2 型(PKM2)与根治术后远期复发的关系。**方法:**选取 2017 年 1 月至 2018 年 3 月山东大学齐鲁医院德州医院接受根治术治疗的宫颈癌患者 305 例作为观察对象,患者随访 5 年,失访 3 例。根据患者是否远期复发分成复发组(72 例)以及未复发组(230 例)。比较复发组与未复发组两组血清 LOXL2 及 PKM2 水平。采用多因素 Logistic 回归分析根治术后远期复发的影响因素,以受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 LOXL2 联合 PKM2 对根治术后患者远期复发的预测价值。**结果:**302 例患者术后 5 年共复发 72 例,复发率为 23.84%(72/302)。复发组血清 LOXL2 及 PKM2 水平均较未复发组更高($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现,手术方式为腹腔镜术式、浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层、有淋巴结转移、LOXL2 升高及 PKM2 升高均为患者术后远期复发的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 LOXL2 联合 PKM2 对根治术后患者远期复发的预测价值最高,其中,曲线下面积(AUC)为 0.921,敏感度为 95.24%。**结论:**宫颈癌患者的血清 LOXL2 及 PKM2 水平升高,且是根治术后远期复发的危险因素。血清 LOXL2 联合 PKM2 对术后患者远期复发的预测价值较高。

关键词:宫颈癌;LOXL2;PKM2;根治术;远期复发

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)18-3554-05

Relationship between Serum LOXL2, PKM2 and Long-Term Recurrence after Radical Resection in Patients with Cervical Cancer*

ZHANG Na¹, LIU Cui¹, MENG Ling-jun², LI Min¹, SUN Chang-qing^{2Δ}

(1 Department of Gynaecology and Obstetrics, Qilu Hospital of Shandong University Dezhou Hospital, Dezhou, Shandong, 253000, China;

2 Department of Oncology, Qilu Hospital of Shandong University Dezhou Hospital, Dezhou, Shandong, 253000, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between serum lysyl oxidase like-2 protein (LOXL2) and pyruvate kinase M2 (PKM2) and long-term recurrence after radical resection in patients with cervical cancer. **Methods:** 302 patients with cervical cancer who underwent radical surgery in Qilu Hospital of Shandong University Dezhou Hospital from January 2017 to March 2018 were selected as observation subjects, the patients were followed up for 5 years, and 3 cases were lost to follow-up. The patients were divided into recurrence group (72 cases) and non-recurrence group (230 cases) according to whether the patients had long-term recurrence. The levels of serum LOXL2 and PKM2 were compared between recurrence group and non-recurrence group. The influencing factors of long-term recurrence after radical resection were analyzed by multivariate Logistic regression analysis, the predictive value of serum LOXL2 combined with PKM2 for long-term recurrence after radical resection were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** There were 72 cases of recurrence in 302 patients 5 years after operation, and the recurrence rate was 23.84% (72/302). The serum levels of LOXL2 and PKM2 in recurrence group were higher than those in non-recurrence group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that, the surgical mode was laparoscopic surgery, infiltration depth $\geq 1/2$ muscular layer, lymph node metastasis, elevated LOXL2 and elevated PKM2 were risk factors for long-term recurrence after operation ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that, serum LOXL2 combined with PKM2 had the highest predictive value for long-term recurrence in patients after radical resection, the area under curve (AUC) was 0.921, and the sensitivity was 95.24%. **Conclusion:** The levels of serum LOXL2 and PKM2 in patients with cervical cancer are increase, and they are risk factors for long-term recurrence after radical resection. Serum LOXL2 combine with PKM2 has a high predictive value for long-term recurrence in patients after surgery.

Key words: Cervical cancer; LOXL2; PKM2; Radical resection; Long-term recurrence

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

Article ID: 1673-6273(2024)18-3554-05

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202209011090)

作者简介:张娜(1989-),女,硕士,主治医师,研究方向:妇科肿瘤,E-mail: Zhangnaguoxixi@163.com

Δ 通讯作者:孙长青(1979-),男,硕士,副主任医师,研究方向:恶性肿瘤,E-mail: sunchangqing20230719@126.com

(收稿日期:2024-01-06 接受日期:2024-01-31)

前言

早期的宫颈癌通常症状并不明显,大部分的患者在就诊时已进入中晚期,生存预后欠佳^[1]。既往对于宫颈癌实施诊断的方式主要包含细胞学和阴道镜辅助下的组织活检,虽然具有一定的应用价值,但对于常规的筛查及临床普及性等方面存在较大的局限性^[2-3]。加之部分接受根治性手术治疗的宫颈癌患者在术后远期还存在复发的情况,通过寻找血清标记物以明确指标水平与术后复发的关系,有助于临床更加科学地对患者实施诊治。近年来,相关临床报道指出血清赖氨酸氧化酶样蛋白-2 (lysyl oxidase like-2 protein, LOXL2)与宫颈癌癌分子特征以及预后具有相关性^[4]。丙酮酸激酶 M2 型(pyruvate kinase M2, PKM2)是糖酵解过程的关键限速酶,其表达与子宫内腺癌具有较大关联,且与宫颈癌患者预后密切相关^[5,6]。为更加科学准确地分析血清 LOXL2 及 PKM2 表达对女性恶性肿瘤的影响,本研究通过分析二者与宫颈癌根治术后患者远期复发之间的关系,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2017 年 1 月至 2018 年 3 月山东大学齐鲁医院德州医院接受手术治疗的宫颈癌患者 305 例作为观察对象,剔除失访 3 例,余 302 例。纳入标准:(1)均满足宫颈癌诊断标准^[7];(2)符合宫颈癌根治术手术指征,均接受宫颈癌根治术治疗;(3)患者或其家属知情,并已签署同意书;(4)无放化疗等其他治疗史。排除标准:(1)合并他恶性肿瘤;(2)血液疾病;(3)严重的免疫或感染性疾病;(4)心肝肾等脏器功能存在障碍;(5)临床资料缺失。302 例患者中,年龄范围 32~73 岁,平均(49.35±2.94)岁。2009 版 FIGO 分期^[8]: I A1 期 41 例, I A2 期 71 例, I B1 期 84 例, I B2 期 106 例。肿瘤直径:<2 cm 95 例,≥2 cm 207 例。手术方式:开腹术式 164 例,腹腔镜术式 138 例。病理类型:鳞癌 247 例,腺癌 55 例。分化程度:高分化 125 例,中低分化 177 例。浸润深度:≥1/2 肌层 138 例,<1/2 肌层 164 例。淋巴结转移:是 109 例,否 193 例。本研究经山东大学齐鲁医院德州医院伦理委员会批准进行。

1.2 研究方法

1.2.1 宫颈癌根治术方法 ①腹腔镜术式:取患者的膀胱结石位,全麻后选择宫颈锥切术进行处理,通过扩张器对阴道扩张,并暴露出宫颈,而后钳夹宫颈前唇的外壁。切除前用可吸收线结扎患者子宫动脉所含下行支,为预防手术出血在黏膜下注射药物垂体后叶素。接着以手术刀片在患者的宫颈口外区域(约

5~10 mm)制作环形切口。实施子宫颈的锥形切除前调整刀片的角度至 30~50°,以确保刀片斜入位置深度 1.5~2 cm,从而完整切除其宫颈组织。手术完成后,检查是否存在病变组织的残留(锥形切口的上方),保证切除遗漏病灶。术毕选择可吸收线常规缝合创口,并应用抗生素预防感染。②开腹术式:调整好患者的仰卧位,选择其下腹的正中切口(在全麻后进行),常规切开并暴露其腹腔,如果腹腔器官或盆腔存在粘连,则先将粘连分离。接着提起子宫和附件,进而处理好圆韧带及双侧附件后,剪开其腹膜,处理子宫骶韧带以及主韧带,完成处理后,对子宫进行切除,并缝合阴道残端,最后关闭腹腔各层和腹腔,术毕应用抗生素以预防感染。

1.2.2 资料收集 收集患者年龄、FIGO 分期、肿瘤直径、手术方式、病理类型、分化程度、浸润深度、淋巴结转移资料。

1.2.3 血清 LOXL2 及 PKM2 水平检测 所有患者在入院后抽取空腹时的肘静脉血约 6 mL,实施 15 min 半径为 10 cm 的 3000 r/min 常规离心后,将提取的血清保存在 -80℃ 的冰箱中待测。血清中的 LOXL2 及 PKM2 水平以酶联免疫吸附法测定(均购自上海沪震实业有限公司的试剂盒),操作步骤严格遵照说明书的描述进行。

1.3 复发分组

对所有患者均随访 5 年(频率为前 2 年 3 个月 1 次,后 3 年 6 个月 1 次),随访截止 2023 年 3 月,其中复发的判定标准为成功完成手术,瘤灶已全部切除,宫旁组织和阴道切缘病理结果均是阴性,但在术后随访期间经盆腔 CT、妇科 B 超等影像学检查或病理学检查又产生新发病灶,且此病灶的病理类型和原发的肿瘤相同的症状。统计患者 5 年复发情况,根据患者是否远期复发进行分组。

1.4 统计学方法

数据统计分析采用 SPSS24.00 软件进行,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,患者根治术后远期复发的影响因素采用多因素 Logistic 回归模型分析。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清 LOXL2 联合 PKM2 对根治术后患者远期复发的预测价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 LOXL2 及 PKM2 水平比较

305 例患者随访 5 年,失访 3 例,余下 302 例患者术后有 72 例复发,复发率为 23.84%。根据患者是否远期复发分成复发组、未复发组,分别为 72 例、230 例。血清 LOXL2、PKM2 水平在复发组中均高于未复发组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 LOXL2 及 PKM2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum LOXL2 and PKM2 levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	LOXL2(U/mL)	PKM2(ng/mL)
Recurrence group	72	95.34± 15.27	39.21± 6.49
Non-recurrence group	230	74.45± 17.48	24.18± 3.73
t value	-	9.109	24.529
P value	-	<0.001	<0.001

2.2 宫颈癌患者接受根治术治疗后远期复发的单因素分析

复发组手术方式为腹腔镜术式、浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层以及有淋巴结转移的比例明显较未复发组更高($P < 0.05$),FIGO分

期、病理类型、年龄、分化程度和肿瘤直径比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 患者接受根治术治疗后远期复发的单因素分析
Table 2 Univariate analysis of long-term recurrence after radical resection in patients

Factors	n	Recurrence group (n=72)	Non-recurrence group (n=230)	χ^2/t value	P value
Age				0.279	0.598
≥ 50 year	147	37(51.39)	110(47.83)		
< 50 year	155	35(48.61)	120(52.17)		
FIGO by stages				0.132	0.717
I A1~ I A2	112	28(38.89)	84(36.52)		
I B1~ I B2	190	44(61.11)	146(63.48)		
Tumor diameter(cm)				0.950	0.330
< 2	95	26(36.11)	69(30.00)		
≥ 2	207	46(63.89)	161(70.00)		
Surgical mode				4.821	0.028
Open abdominal surgery	164	31(43.06)	133(57.83)		
Laparoscopic surgery	138	41(56.94)	97(42.17)		
Pathology type				0.002	0.969
Squamous cell carcinoma	247	59(81.94)	188(81.74)		
Adenocarcinoma	55	13(18.06)	42(18.26)		
Degree of differentiation				1.325	0.250
High differentiation	125	34(47.22)	91(39.57)		
Medium and low differentiation	177	38(52.78)	139(60.43)		
Infiltration depth				9.054	0.003
$\geq 1/2$ muscular layer	138	44(61.11)	94(40.87)		
$< 1/2$ muscular layer	164	28(38.89)	136(59.13)		
Lymph node metastasis				34.911	< 0.001
Yes	109	47(65.28)	62(26.96)		
No	193	25(34.72)	168(73.04)		

2.3 宫颈癌患者接受根治术治疗后远期复发的多因素 Logistic 回归分析

以患者接受根治术治疗后远期复发为因变量,以手术方式(赋值:开腹术式=0;腹腔镜术式=1)、浸润深度(赋值: $< 1/2$ 肌层=0, $\geq 1/2$ 肌层=1)、淋巴结转移(赋值:否=0;是=1)、LOXL2(赋值: < 95.34 U/mL=0; ≥ 95.34 U/mL=1)及 PKM2(赋值: < 39.21 ng/mL=0; ≥ 39.21 ng/mL=1)为自变量,根据多因素 Logistic 回归模型分析发现,手术方式为腹腔镜术式、浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层、有淋巴结转移、LOXL2 升高及 PKM2 升高均为患者远期复发的危险因素($P < 0.05$),见表3。

2.4 联合血清 LOXL2 和 PKM2 对根治术后患者远期复发的预测价值分析

ROC 曲线分析显示,血清 LOXL2 联合 PKM2 对根治术后

患者远期复发的预测价值最高,其中,曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.921,敏感度为 95.24%,见表4,图1。

3 讨论

宫颈癌是女性癌症类别当中发病率仅次于乳腺癌的一种恶性肿瘤。研究显示,全球范围内每年有超过 50 万的女性群体被确诊有宫颈癌,死亡率则在全部女性癌症死亡群体中占比约 9%~18%^[9,10]。近年来,随着宫颈癌疫苗在国内的广泛应用,宫颈癌的发病率也呈现出一定的降低趋势^[11]。早期宫颈癌患者通常存在手术指征,且手术疗法亦是重要的根治性方案,对患者的生存预后具有积极的作用。然而,部分患者在术后远期仍会出现复发的情况,因此,寻找宫颈癌的血清学指标并分析其与根治术后远期复发的关系十分必要^[12,13]。

表 3 宫颈癌患者接受根治术治疗后远期复发的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of long-term recurrence after radical resection in patients with cervical cancer

Factors	B value	SE value	Wald χ^2 value	P value	OR value	95%CI
Surgical mode was laparoscopic surgery	0.260	0.149	3.038	0.027	1.297	1.039~5.231
Infiltration depth \geq 1/2 muscular layer	0.835	0.336	6.178	0.001	2.304	1.172~8.944
Lymph node metastasis	1.023	0.398	6.594	<0.001	2.781	1.151~10.280
Elevated LOXL2	0.305	0.148	4.219	0.014	1.356	1.129~9.352
Elevated PKM2	0.366	0.176	4.307	0.011	1.442	1.042~8.081

表 4 血清 LOXL2 联合 PKM2 对根治术后患者远期复发的预测价值分析

Table 4 Analysis of predictive value of serum LOXL2 combine with PKM2 for long-term recurrence in patients after radical resection

Factor	AUC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden index	95%CI
LOXL2	0.809	83.79	64.29	0.481	0.754~0.863
PKM2	0.823	84.73	72.54	0.573	0.670~0.946
Combination	0.921	95.24	71.18	0.664	0.549~0.998

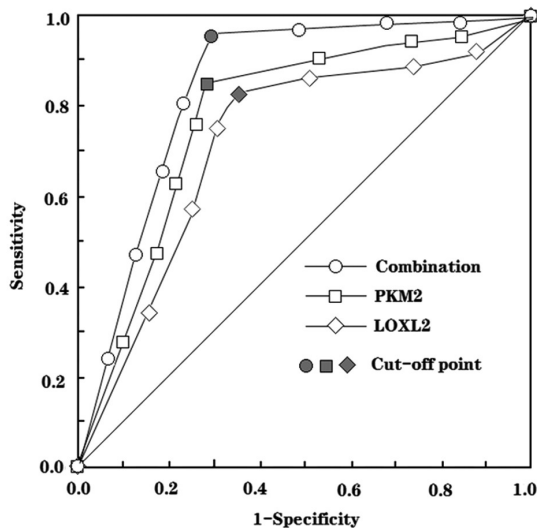


图 1 血清 LOXL2 联合 PKM2 对根治术后患者远期复发的预测价值的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of the predictive value of serum LOXL2 combine with PKM2 for long-term recurrence in patients after radical resection

本研究结果显示接受根治术治疗的患者术后 5 年复发率为 23.84%，复发组血清 LOXL2 及 PKM2 水平均较未复发组更高。这提示了接受根治术治疗的宫颈癌患者存在较高的复发率，且复发患者的血清 LOXL2 及 PKM2 水平呈明显的高表达状态。分析原因，可能与血清 LOXL2 及 PKM2 均参与到了宫颈癌的病情发展等因素有关。LOXL2 属于赖氨酰氧化酶家族成员之一，其基因主要定位在人体的染色体 8p21.2~2.13 中，其能够催化胶原及弹性蛋白于细胞外基质内发生的共价交联，从而保持细胞外基质自身结构的完整^[4]。同时，其还能经由转录调节和选择性剪接，以及基因调控和翻译修饰等途径对细胞行为产生作用，最终参与到宫颈癌细胞的增殖及转移等过程^[15-17]。曹宇勃等报道证实^[18]，LOXL2 通过提升 MCF-7 细胞所具有的侵袭能力，从而促进乳腺癌细胞的侵袭和转移。PKM2 即为丙酮酸激酶的一种亚型，可在胚胎组织和癌组织中进行高表达，

同时其还能发挥转录辅助因子的作用，在转入细胞核中能够参与到对丝分裂及细胞周期的相关调节进程，最终参与到宫颈癌的发病及转移过程^[19,20]。有研究证实^[21]，PKM2 属于机体代谢的关键酶，其在机体中的表达增多能强化癌细胞所含的 "Warburg 效应"，最终促使癌细胞增殖及转移。

同时，本研究经多因素的 Logistic 回归分析发现，手术方式为腹腔镜术式、浸润深度 \geq 1/2 肌层、有淋巴结转移、LOXL2 升高及 PKM2 升高均为患者远期复发的危险因素。这提示了上述因素均能较为明显地影响患者的远期复发。手术方式为腹腔镜术式能够影响患者远期复发的原因可能在于此种术式形成的穿刺口区域较易引发肿瘤细胞的种植，即手术过程中的 Trocar 频繁进出及术毕移除 Trocar 时可能导致二氧化碳气体内所含癌细胞被种植在穿刺口，同时二氧化碳能够激活纤溶系统的有关基因，从而强化了癌细胞的侵袭和转移能力^[22]。此外，标本取出过程中利用举宫器等器械时，可能会接触到患者的阴道残端，亦或是压迫残端从而导致了癌细胞的种植^[23]。浸润深度 \geq 1/2 肌层及有淋巴结转移的患者其癌症病情症状通常相对更加严重，手术难度相对更高，即使接受根治性手术的治疗亦可能存在相对更高的复发风险^[24,25]。LOXL2^[26]及 PKM2^[27]属于术后复发的原因主要考虑是与二者深度参与了宫颈癌的疾病进程，从而通过不同信号通路影响了癌细胞的术后复发及转移。最后，为更加精准地分析血清指标对于患者复发的影响，本研究通过 ROC 曲线分析显示，血清 LOXL2 联合 PKM2 对根治术后患者远期复发的预测价值最高，其中，AUC 为 0.921，敏感度为 95.24%。这也证实了对血清 LOXL2 联合 PKM2 实施监测，能够有效地预测术后患者的远期复发。

综上所述，宫颈癌患者的血清 LOXL2 及 PKM2 水平呈高表达状态，且联合二者检测能够有效地预测术后患者的远期复发。同时影响患者远期复发的危险因素包含手术方式、浸润深度、淋巴结转移，临床上应针对上述因素实施针对性的干预措施，从而更好地提高患者的生存预后。

参考文献(References)

- [1] 李想,刘灿,周维,等. 2005~2015年中国宫颈癌发病与死亡趋势分析[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2021, 50(3): 325-330, 346.
- [2] 刘汉起,谭艳玲,高淑平,等. E6/E7 mRNA 检测联合液基薄层细胞学检查应用于宫颈癌早期诊断的价值 [J]. 海南医学, 2021, 32(12): 1590-1592.
- [3] 杨磊,刘德佩,王芳芳. 液基细胞学检查联合阴道镜检查在宫颈癌筛查中的应用[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(2): 262-264, 268.
- [4] Cao C, Lin S, Zhi W, et al. LOXL2 Expression Status Is Correlated With Molecular Characterizations of Cervical Carcinoma and Associated With Poor Cancer Survival via Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) Phenotype[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(1): 284.
- [5] 蔡尚霞,姜海英,杨浩. 宫颈、阴道分泌物和血清 PKM2 检测在子宫内膜癌、宫颈癌诊断中的意义 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(4): 622-623.
- [6] 程燕妮,刘佳,袁野,等. 丙酮酸激酶 M2 型在恶性肿瘤中的表达及其临床检测研究进展[J]. 临床荟萃, 2022, 37(3): 279-284.
- [7] 林仲秋,王丽娟,刘龙阳. 国际妇产科联盟 2012 宫颈癌诊治指南解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(5): 323-325.
- [8] FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2014, 125(2): 97-98.
- [9] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri: 2021 update[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 155(Suppl 1): 28-44.
- [10] Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging[J]. *J BUON*, 2016, 21(2): 320-325.
- [11] 汤桑桑,沈源明. 将免疫疗法整合到子宫颈癌的治疗中:最近的数据和正在进行的试验[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(26): 2004.
- [12] 徐薇,印晓静,王正芳,等. 血清肿瘤标志物与宫颈癌病理特征的关系及对术后复发的预测研究 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(15): 2964-2969.
- [13] 厉娜,徐会,孙雪花,等. 基于 Warburg 效应通路的分子分型对宫颈癌预后和术后放疗疗效的影响 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2020, 40(9): 666-673.
- [14] Wen B, Xu LY, Li EM. LOXL2 in cancer: regulation, downstream effectors and novel roles [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(2): 188435.
- [15] Jiang L, Jin H, Gong S, et al. LncRNA KCNQ1OT1-mediated cervical cancer progression by sponging miR-1270 as a ceRNA of LOXL2 through PI3k/Akt pathway [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2022, 48(4): 1001-1010.
- [16] 李彦英,黄平,张治,等. 宫颈癌患者血清 S100A14 和 LOXL2 的表达水平及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(1): 40-43, 48.
- [17] Peng T, Lin S, Meng Y, et al. LOXL2 small molecule inhibitor restrains malignant transformation of cervical cancer cells by repressing LOXL2-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(17): 1827-1841.
- [18] 曹宇勃,于涛,惠林萍,等. LOXL2 促进乳腺癌 MCF-7 细胞侵袭研究[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(6): 749-751.
- [19] Yu M, Xue S, Chen X, et al. Long Non-coding RNA UCA1a Promotes Proliferation via PKM2 in Cervical Cancer [J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(2): 601-614.
- [20] 孙红娜,王月荣,黄勇华,等. 血清中 PKM2 和 TSGF 水平与宫颈癌患者病情进展的相关性[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(7): 1072-1075.
- [21] 李朵,肖迪,楚菲依,等. PKM2 在肿瘤代谢中的作用和转化研究[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(3): 303-311.
- [22] 周丹,李宇迪,凌开建,等. 不同阴道切开路径对行腹腔镜根治性手术的 I a2~II a2 期子宫颈癌患者预后及复发转移部位的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(1): 49-59.
- [23] 陈吉佳,吴玉梅,何玥,等. 腹腔镜手术与开腹手术治疗宫颈癌患者的效果比较[J]. 中国医药导报, 2022, 19(8): 100-103, 112.
- [24] 王朋谋,陈静,李晨星,等. 腹腔镜下根治性子宫切除术治疗宫颈癌的效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(4): 593-595, 600.
- [25] Gadducci A, Cosio S. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: Review of the Literature and Perspectives of Clinical Research[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(9): 4819-4828.
- [26] Tian J, Sun HX, Li YC, et al. LOXL 2 Promotes The Epithelial-Mesenchymal Transition And Malignant Progression Of Cervical Cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12(1): 8947-8954.
- [27] Lee SA, Ho C, Troxler M, et al. Non-Metabolic Functions of PKM2 Contribute to Cervical Cancer Cell Proliferation Induced by the HPV16 E7 Oncoprotein[J]. *Viruses*, 2021, 13(3): 433-434.
- [28] 炎血清炎症因子及盆腔血流动力学的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(2): 201-204.
- [24] Chen L, Zhang M, Liang C. Chronic Prostatitis and Pelvic Pain Syndrome: Another Autoimmune Disease? [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2021, 69(1): 24.
- [25] 吴威,朱文丽,柴淑慧,等. 女性盆腔炎外周血补体 C3、C4 及 MCP-1 因子的表达[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(14): 2183-2186.
- [26] Ding H, Wang G, Yu Z, et al. Role of interferon-gamma (IFN- γ) and IFN- γ receptor 1/2 (IFN γ R1/2) in regulation of immunity, infection, and cancer development: IFN- γ -dependent or independent pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113683.
- [27] 周芳怡,孙莉,单建学,等. 金英胶囊联合阿奇霉素对慢性盆腔炎患者盆腔血流动力学、炎症细胞因子和 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(13): 2578-2581.
- [28] 李姝颖,马维琪,孙亚宁,等. 涤痰逐瘀方对老年慢性盆腔炎患者的免疫功能和中医证候评分的改善作用 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(22): 4790-4793.

(上接第 3484 页)

- [22] Zhang ZY, Xie ZY, Lv SJ, et al. Integrated Metabolomics and Network Pharmacology Study on the Mechanism of Kangfuxiaoyan Suppository for Treating Chronic Pelvic Inflammatory Disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 812587.
- [20] Darville T. Pelvic Inflammatory Disease Due to Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis: Immune Evasion Mechanisms and Pathogenic Disease Pathways[J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(2): S39-S46.
- [21] 李洁,张媛,张俊勤,等. 经皮神经电刺激联合布洛芬缓释胶囊对盆腔炎症性疾病所致慢性盆腔疼痛患者血清炎症因子和致痛物质水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(1): 197-200, 192.
- [22] Liu H, Zhu X, Cao X, et al. IL-1 β -primed mesenchymal stromal cells exert enhanced therapeutic effects to alleviate Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome through systemic immunity [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 514.
- [23] 顾海娜,谢琼艳,李书艳,等. 康妇炎胶囊对支原体属感染慢性盆腔