



CXCR3和CXCL10在宫颈病变组织中的表达及其临床意义

刘义环, 任莉, 王焱

引用本文:

刘义环,任莉,王焱. CXCR3和CXCL10在宫颈病变组织中的表达及其临床意义[J]. 蚌埠医科大学学报, 2024, 49(10): 1323–1326.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.10.011>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

GOLPH3和VEGF在宫颈癌组织中的表达及临床意义

Expression level and clinical significance of GOLPH3 and VEGF in cervical cancer

蚌埠医学院学报. 2021, 46(2): 169–172 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.008>

宫颈高级别病变LEEP手术后2年内复发的相关因素研究

Study on the related factors of high grade cervical lesions recurrence within 2 years after LEEP surgery

蚌埠医学院学报. 2021, 46(6): 771–774 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.06.016>

宫颈细胞学p16^{INK4a}蛋白检测联合细胞学检测在宫颈癌筛查中的价值

Value of cervical cytological p16^{INK4a} protein detection combined with cytological test in screening cervical cancer

蚌埠医学院学报. 2021, 46(4): 479–483 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.04.014>

骨桥蛋白、环氧化酶-2在宫颈癌组织中的表达及其与化疗敏感性的相关性

Expression of osteopontin and cyclooxygenase-2 in cervical cancer tissues, and their correlation with chemotherapy sensitivity

蚌埠医学院学报. 2021, 46(4): 464–467,474 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.04.011>

Wnt/ β -catenin信号通路拮抗因子sFRP1在宫颈组织中的表达及其与HPV相关性研究

Study on the expression of Wnt/ β -catenin signaling pathway antagonist sFRP1 in cervical tissue and its correlation with HPV infection

蚌埠医学院学报. 2018, 43(12): 1546–1550 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.12.002>

CXCR3 和 CXCL10 在宫颈病变组织中的表达及其临床意义

刘义环¹, 任 莉², 王 焱²

(1. 河南科技大学 临床医学院, 河南科技大学第一附属医院, 河南 洛阳 471003;

2. 河南科技大学第一附属医院 妇科, 河南 洛阳 471003)

[摘要] **目的:** 探究趋化因子受体 3 (CXCR3) 和趋化因子配体 10 (CXCL10) 在宫颈低级别上皮内病变组织、宫颈高级别上皮内病变组织以及宫颈癌组织中的表达与临床意义。**方法:** 收集 68 例宫颈癌病人的宫颈蜡块标本、50 例宫颈上皮内病变病人 (其中高级别病变 28 例和低级别病变 22 例) 的宫颈蜡块标本及 12 例正常宫颈的蜡块标本, 对以上所有宫颈组织的 CXCR3、CXCL10 进行免疫组织化学染色, 比较二者在宫颈低级别上皮内病变、宫颈高级别上皮内病变及宫颈癌组织和正常宫颈组织的表达差异, 并分析宫颈癌组织中 CXCR3、CXCL10 的表达情况与病人临床病理特征的关系及相关性。**结果:** CXCR3、CXCL10 在宫颈组织中的表达均随着宫颈病变程度的加重而呈现上升趋势 ($P < 0.05$); FIGO 分期高、分化程度低以及有淋巴结转移宫颈癌组织中 CXCR3 与 CXCL10 的阳性表达率较高 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$), 病人的年龄、病理类型与二者阳性表达率的关系无统计学意义 ($P > 0.05$); 宫颈癌组织中, CXCR3 和 CXCL10 的表达呈正相关 ($r = 0.790, P < 0.05$)。**结论:** CXCR3、CXCL10 之间可能存在协同作用, 并可促进宫颈病变的发生、发展及宫颈癌的进展、侵袭和转移。

[关键词] 宫颈低级别上皮内病变; 宫颈高级别上皮内病变; 宫颈肿瘤; 趋化因子受体 3; 趋化因子配体 10

[中图分类号] R 737.33 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.10.011

Expression and clinical significance of CXCR3 and CXCL10 in cervical lesions

LIU Yihuan¹, REN Li², WANG Yan²

(1. College of Clinical Medicine, Henan University of Science and Technology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang Henan 471003; 2. Department of Gynaecology,

The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang Henan 471003, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the expression and clinical significance of chemokine receptor 3 (CXCR3) and chemokine ligand 10 (CXCL10) in low-grade cervical intraepithelial lesions, high-grade cervical lesions and cervical cancer. **Methods:** Cervical wax block specimens from 68 patients with cervical cancer, 50 patients with cervical intraepithelial lesions (including 28 patients with high-grade lesions and 22 patients with low-grade lesions) and 12 normal cervical wax block specimens were collected. Immunohistochemical staining was performed to detect the expression of CXCR3 and CXCL10 in the above cervical tissues, and the expression differences among them were compared in low-grade cervical intraepithelial lesions, high-grade cervical intraepithelial lesions, cervical cancer tissues and normal cervical tissues. The relationship and correlation between the expression of CXCR3 and CXCL10 in cervical cancer tissue and the clinical pathological characteristics of patients were analyzed. **Results:** The expression of CXCR3 and CXCL10 in cervical tissues was increased with the severity of cervical lesions ($P < 0.05$). The positive expression rates of CXCR3 and CXCL10 were higher in cervical cancer tissues with high FIGO stage, low differentiation and lymph node metastasis ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). There was no statistically significant relationship between the positive expression rates of CXCR3 and CXCL10 and the patients' age and pathological type ($P > 0.05$). The expression of CXCR3 and CXCL10 was positively correlated with cervical cancer ($r = 0.790, P < 0.05$). **Conclusions:** The interaction between CXCR3 and CXCL10 may promote the occurrence and development of cervical lesions, as well as the progression, invasion and metastasis of cervical cancer.

[Key words] low-grade cervical epithelial lesions; high-grade cervical epithelial lesions; cervix neoplasms; chemokine receptor 3; chemokine ligand 10

宫颈癌是威胁全球女性生命健康及生存时间的主要恶性肿瘤之一, 根据《2020 年全球癌症统计报

[收稿日期] 2022-02-16 [修回日期] 2023-08-07

[基金项目] 河南省洛阳市应用技术研究资金项目 (2030001A)

[作者简介] 刘义环 (1994-), 男, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 王 焱, 硕士研究生导师, 主任医师, 教授。E-mail: wangyan650727@163.com

告》,全球宫颈癌的新发病例数为 60.4 万,在女性患癌群体中占比 6.5%^[1]。此外,宫颈癌不仅影响病人的生存时间,而且不同程度地影响病人心理健康^[2]。宫颈癌的病因主要与高危型 HPV 感染有关,但是其具体的发病机制尚不完全清楚。近年来,肿瘤免疫的相关性研究已成为当今世界医学研究的热点。而趋化因子在肿瘤免疫中发挥了不可替代的重要作用。趋化因子是一大类对不同的靶细胞产生不同作用的小分子蛋白质,具有趋化、诱导的功能。当前已有大量的研究证明了趋化因子在肿瘤的发生、进展与转移中发挥着不可替代的重要作用^[3]。随着抗 PD-1 和抗 PD-L1 药物逐步应用于临床治疗中,不少研究发现抗 PD-1 药物与趋化因子配体 10(CXCL10)-趋化因子受体 3(CXCR3)轴存在密切联系。CHOW 等^[4]证明了用于免疫检查点治疗的机制基因的有效性,抗 PD-1 药物的疗效取决于 CXCL10-CXCR3 轴的肿瘤内活性,并且指出 CXCL10-CXCR3 轴与 T 细胞的细胞毒性密切相关。此外,CXCR3 和 CXCL10 可发生相互作用,二者相互作用可产生分泌蛋白水解酶和诱导血管生成的生物因子促进肿瘤的发展和转移^[5]。基于以上的研究,本实验就 CXCR3、CXCL10 在不同宫颈病变组织的表达和临床意义进行探讨,现作报道。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集自 2014 - 2016 年在河南科技大学第一附属医院行宫颈活检术和行手术切除治疗的宫颈蜡块组织标本共 130 例,其中正常对照组为因子宫肌瘤或子宫腺肌病行子宫切除术的正常宫颈组织 12 例,年龄 46 ~ 58 岁,中位年龄 52 岁;低级别上皮内病变病人的宫颈病理组织 22 例,年龄 28 ~ 54 岁,中位年龄 44 岁;宫颈高级别上皮内病变病人的宫颈病理组织 28 例,年龄 36 ~ 62 岁,中位年龄 49 岁;宫颈癌病人的宫颈病理组织 68 例,年龄 48 ~ 69 岁,中位年龄 59 岁。根据 2018 年 FIGO 分期标准,对宫颈癌病理组织进一步分组: I ~ II 期 48 例, III ~ IV 期 20 例;高分化 32 例,中低分化 36 例;有淋巴结转移 17 例,无淋巴结转移 51 例。所有病人术前均未接受放疗及化疗。本研究已获得河南科技大学第一附属医院伦理委员会许可。

1.2 实验试剂及方法

DAB 显色试剂盒购自福建迈新生物科技有限公司;CXCR3 兔单克隆抗体(按照推荐稀释比例

1:200 进行稀释)、CXCL10 兔单克隆抗体试剂(按照推荐稀释比例 1:100 进行稀释)均购自 Thermofisher 科技有限公司。采用免疫组织化学法检测宫颈组织中 CXCR3 及 CXCL10 的表达水平。

1.3 结果判读

CXCR3 及 CXCL10 定位于细胞质与细胞膜出现淡黄色至棕黄色的颗粒。采用双盲法请 2 位职称为副主任医师以上的病理医师阅片评分,按照染色细胞数目的多少及显色深浅进行评分^[6]。(1)根据阳性细胞着色深浅计分:0 分为无显色,1 分为浅黄色,2 分为棕黄色,3 分为棕褐色。(2)根据阳性细胞所占比例评分:0 分为阳性细胞比例 < 6%,1 分为 6% ~ 25%,2 分为 > 25% ~ 50%,3 分为 > 50% ~ 75%;4 分为 > 75%。以两项得分乘积评定结果,其中 0 分为阴性(-);1 ~ 2 分为弱阳性(+),3 ~ 4 分为中阳性(2+), > 4 分为强阳性(3+), +、2+ 和 3+ 视为阳性表达。

1.4 统计学方法

采用 χ^2 检验(或确切概率法)和 Spearman 等级相关分析。

2 结果

2.1 CXCR3、CXCL10 在不同宫颈组织中的表达

结果显示,在正常宫颈组织中 CXCR3、CXCL10 的染色表达均非常微弱,而在宫颈低级别病变和高级别病变组织及宫颈癌组织中的染色表达均随着病变程度的加重而呈现上升趋势($P < 0.05$)(见表 1、图 1 及图 2)。

表 1 CXCR3、CXCL10 在不同宫颈组织中阳性表达情况的比较[n;百分率(%)]

分组	n	CXCR3 阳性表达	CXCL10 阳性表达
正常对照组	12	1(8.33)	2(16.67)
宫颈低级别病变组	22	6(27.27)	7(31.82)
宫颈高级别病变组	28	13(46.43)	16(57.14)
宫颈癌组	68	39(57.35)	42(61.76)
合计	130	59(45.38)	67(51.54)
χ^2	—	13.50	12.47
P	—	<0.05	<0.05

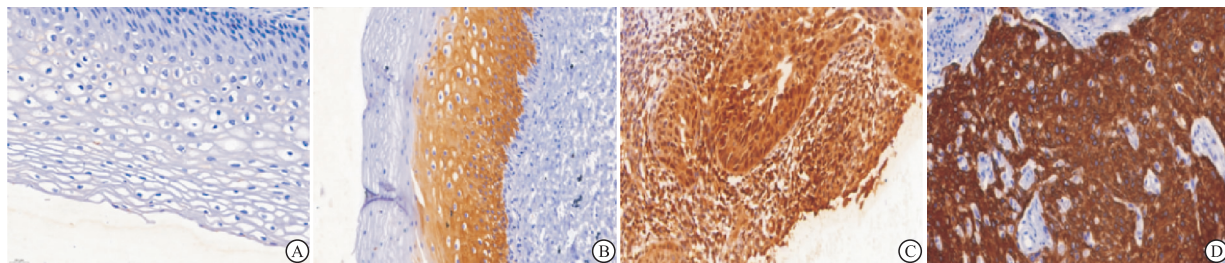
2.2 宫颈癌组织中 CXCR3 与 CXCL10 的相关性分析

结果显示,68 例宫颈癌组织中,通过 SP 法免疫组化染色,CXCR3 与 CXCL10 蛋白阳性结果见表 2。

等级相关分析显示,宫颈癌组织中, CXCR3 和 CXCL10 的阳性表达呈正相关($r=0.790, P<0.05$)。

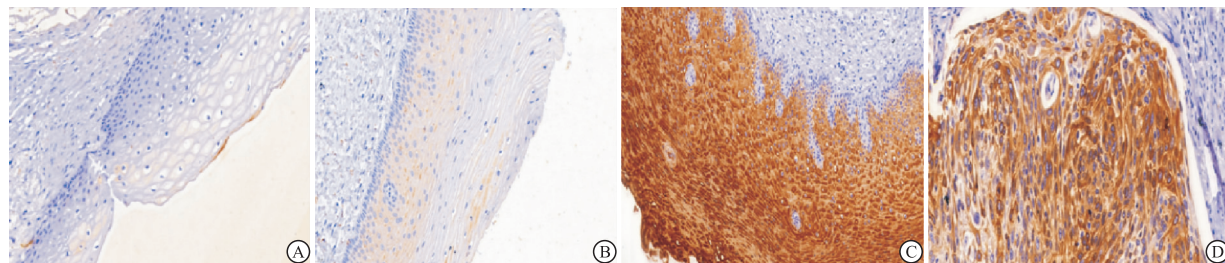
表 2 宫颈癌组织中 CXCR3、CXCL10 表达的相关性(n)

CXCR3	CXCL10	
	阳性	阴性
阳性	37	2
阴性	5	24



A: 宫颈正常组织; B: 宫颈低级别上皮内病变组织; C: 宫颈高级别上皮内病变组织; D: 宫颈癌组织。

图 1 CXCR3 在不同宫颈组织中的表达(免疫组织化学)



A: 正常宫颈组织; B: 宫颈低级别上皮内病变组织; C: 高级别上皮内病变组织; D: 宫颈癌组织。

图 2 CXCL10 在不同宫颈组织中的表达(免疫组织化学)

表 3 宫颈癌组织中 CXCR3 与 CXCL10 的表达与病人临床病理学特征的关系分析[n ; 百分率/%]

特征	n	CXCR3			CXCL10		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
年龄/岁							
<55	36	22(61.11)	0.44	>0.05	24(66.67)	0.78	>0.05
≥55	32	17(53.13)			18(56.25)		
分化程度							
高分化	8	2(25.00)	6.49	<0.05	2(25.00)	6.02	<0.05
中分化	37	18(48.65)			23(62.16)		
低分化	23	19(82.61)			17(73.91)		
病理类型							
鳞癌	55	32(58.18)	0.08	>0.05	35(58.18)	0.43	>0.05
腺癌	13	7(53.85)			7(53.85)		
FIGO 分期							
I ~ II 期	51	24(47.06)	8.84	<0.01	27(52.94)	6.73	<0.05
III ~ IV 期	17	15(88.24)			15(88.24)		
淋巴结转移							
无	51	24(47.06)	8.84	<0.01	27(52.94)	6.73	<0.05
有	17	15(88.24)			15(88.24)		

2.3 宫颈癌组织中 CXCR3 和 CXCL10 的表达与临床病理特征的关系

FIGO 分期高、分化程度低以及有淋巴结转移宫颈癌组织中 CXCR3 与 CXCL10 的阳性表达率较高($P<0.05 \sim P<0.01$),病人的年龄、病理类型与二者阳性表达率的关系无统计学意义($P>0.05$)(见表 3)。

3 讨论

趋化因子是一大类可特异性激活和募集白细胞的小分子蛋白多肽,具有特异的半胱氨酸基序。肿瘤微环境是指肿瘤的发生、生长及转移与肿瘤细胞所处的内外环境有着密切关系,由各种相关细胞、因子、基质所构成复杂的环境^[7]。趋化因子与趋化因子受体共同构成复杂的免疫调节网络系统,不同的免疫细胞亚群需通过趋化因子和其受体间的相互作用被募集至肿瘤微环境(TME)中,趋化因子对肿瘤的进展和治疗结果有不同的影响^[7]。趋化因子通过直接和间接作用影响肿瘤的发生、发展^[8]。CXCR3 是一种通过与 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体相互作用的碱性蛋白质,在不同细胞生长、分化、活化及免疫应答中起重要作用^[9]。CXCL10,又称为干扰素诱导蛋白(IP-10),于 1985 年 LUSTER 等在研究干扰素- γ (IFN- γ)参与的免疫应答时通过克隆的方式得到^[10]。近期有大量研究^[11-14]表明,在多种恶性肿瘤如乳腺癌、肾癌、结肠癌组织中, CXCR3 与

CXCL10 的表达显著高于正常组织,但目前二者的表达与肿瘤发生的详细机制并未完全阐明。有研究^[15]表明,在发生肿瘤细胞种植性转移的卵巢癌组织中,CXCR3 呈显著高表达,这提示 CXCR3 高表达可能会导致恶性腹水形成,同时促进肿瘤细胞的迁移、增殖与侵袭。此外,BRUNI 等^[16]在研究免疫评分与 TME 时,提出 CXCR3、CXCL10 等趋化因子与 TME 存在着密切关系,且在肿瘤细胞中 CXCL10-CXCR3 轴的内活性可能会影响抗 PD-1 或抗 PD-L1 药物产生的治疗效果。其认为,包括 CXCR3、CXCL10 等趋化因子的标准化免疫评分系统可以更加准确地预测病人预后。

本实验结果显示:在不同病变程度的宫颈组织中,CXCR3 和 CXCL10 均有一定程度的表达。而且二者在宫颈癌组织中的表达更是显著高于正常宫颈组织中的表达。CXCR3 与 CXCL10 随着宫颈组织病变程度的加重从而阳性表达率升高提示二者的表达与宫颈癌的发生发展均呈正相关。通过统计学分析表明,宫颈癌组织中 CXCR3 和 CXCL10 的表达与分化程度、FIGO 分期及有无淋巴结转移呈正相关。综上所述,CXCR3 蛋白与 CXCL10 蛋白在宫颈癌组织中的高表达,可能是相互促进的结果。本研究结果提示 CXCR3 与 CXCL10 很可能成为预测或评估宫颈病变进展、宫颈癌侵袭和转移的潜在指标,后续也将继续进行更深一步的研究探讨。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, LAVERSANNE M, *et al.* Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209.
- [2] 张宇静,邓海燕,梁超. 妇科肿瘤焦虑抑郁现状调研及疏肝解郁法对其干预效果评估[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(1): 63.
- [3] KARIN N, RAZON H. Chemokines beyond chemo-attraction; CXCL10 and its significant role in cancer and autoimmunity[J]. *Cytokine*, 2018, 109:24.
- [4] CHOW MT, OZGA AJ, SERVIS RL, FREDERICK DT, *et al.*

Intratumoral activity of the CXCR3 chemokine system is required for the efficacy of anti-PD-1 therapy [J]. *Immunity*, 2019, 50(6):1498.

- [5] BIKFALVI A, BILLOTET C. The CC and CXC chemokines: major regulators of tumor progression and the tumor microenvironment[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(3): C542.
- [6] SCHREVEL M, KARIM R, HAAR NT, *et al.* CXCR7 expression is associated with disease-free and disease-specific survival in cervical cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(9):1520.
- [7] 岳成旭,王文锐,杨清玲,等. 肿瘤微环境在药物治疗耐药中的作用及其影响因素[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(7):3.
- [8] BIKFALVI A, BILLOTET C. The CC and CXC chemokines: major regulators of tumor progression and the tumor microenvironment[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(3): C542.
- [9] CORBISIER J, GALÈS C, HUSZAGH A, *et al.* Biased signaling at chemokine receptors[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(15):9542.
- [10] LUSTER AD, UNKELESS JC, RAVETCH JV. Gamma interferon transcriptionally regulates an early response gene containing homology platelet proteins[J]. *Nature*, 1985, 315(621):672.
- [11] LIU H, YANG Z, LU W, *et al.* Chemokines and chemokine receptors: a new strategy for breast cancer therapy[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(11):3786.
- [12] BRONGER H, KARGE A, DREYER T, *et al.* Induction of cathepsin B by the CXCR3 hemokines CXCL9 and CXCL10 in human breast cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6):4224.
- [13] WANG Z, AO X, SHEN Z, *et al.* TNF- α augments CXCL10/CXCR3 axis activity to induce epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cell[J]. *Int J Biol Sci*, 2021 Jun 26, 17(11): 2683.
- [14] GUDOWSKA-SAWCZUK M, KUDELSKI J, MROCZKO B. The role of chemokine receptor CXCR3 and its ligands in renal cell carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8582.
- [15] WINDMÜLLER C, ZECH D, AVRIL S, *et al.* CXCR3 mediates ascites-directed tumor cell migration and predicts poor outcome in ovarian cancer patients[J]. *Oncogenesis*, 2017, 2017(6):e331.
- [16] BRUNI D, ANGELL HK, GALON J, *et al.* The immune contexture and immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(11):662.

(本 文 编 辑 周 洋)