

外周血 CD59, LGR5 和 CK7 水平表达对宫颈癌前病变进展风险的预测价值研究

李 杨, 刘文杰, 郭 莉 (西北大学附属医院 / 西安市第三医院妇产科, 西安 710016)

摘要: **目的** 探讨联合检测外周血 CD59, 血富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 5 (leucine-repeat-rich G-protein coupled receptor 5, LGR5) 和细胞角蛋白 7 (cytokeratin 7, CK7) 对宫颈癌前病变进展风险的预测价值。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月~2022 年 1 月西安市第三医院收治的 342 例宫颈癌前病变患者的临床资料, 根据病情进展情况分为宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasias, CIN) I 组 ($n=89$), CIN II 组 ($n=128$), CIN III 组 ($n=65$) 和宫颈癌组 ($n=60$)。统计四组一般资料, CD59, LGR5 和 CK7, Logistic 回归方程分析癌前病变进展至宫颈癌影响因素, 绘制决策分析 (decision curve analysis, DCA) 曲线分析 CD59, LGR5 和 CK7 联合临床获益度, 绘制临床影响曲线 (clinical impact curve, CIC) 分析在各个阈概率下, CD59, LGR5 和 CK7 联合预测价值与实际情况符合度。**结果** 宫颈癌组、CIN III 组、CIN II 组和 CIN I 组患者 HPV 感染率 (50.00%, 7.70%, 1.56%, 0.00%) 及外周血 CD59 蛋白 ($55.35\% \pm 6.38\%$, $46.17\% \pm 5.12\%$, $42.24\% \pm 4.13\%$, $38.35\% \pm 4.02\%$), LGR5 基因 (0.91 ± 0.25 , 0.38 ± 0.08 , 0.25 ± 0.06 , 0.15 ± 0.04), CK7 基因 (10.12 ± 3.04 , 7.96 ± 1.55 , 7.12 ± 1.48 , 6.50 ± 1.36) 表达水平比较, 宫颈癌组 > CIN III 组 > CIN II 组 > CIN I 组, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=118.290$, $F=165.265$, 567.350 , 51.982 , 均 $P < 0.05$); Logistic 回归显示, CD59 (OR: 3.483, 95%CI: 1.614 ~ 7.518), LGR5 (OR: 5.241, 95%CI: 2.689 ~ 10.214), CK7 (OR: 4.078, 95%CI: 1.461 ~ 11.742) 水平是癌前病变患者进展至宫颈癌的高危因素 ($P < 0.05$); DCA 曲线显示, 在 0.1 ~ 0.45 范围内, LGR5, CK7 和 CD59 联合应用具有更高临床获益度; CIC 曲线显示, 横轴从 0.4 后, LGR5, CK7 和 CD59 联合预测价值与实际情况具有较高的符合率。**结论** LGR5, CK7 和 CD59 是影响癌前病变进展至宫颈癌高危因素, 三者联合或可成为预测患者临床获益有效方案, 有利于减少宫颈癌发生, 增加患者净获益。

关键词: 癌前病变; 宫颈癌; CD59; 血富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 5; 细胞角蛋白 7

中图分类号: R737.33; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 05-105-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.020

Predictive Value of Combined Detection of Peripheral Blood CD59, LGR5 and CK7 on the Risk of Progression of Cervical Precancerous Lesions

LI Yang, LIU Wenjie, GUO Li (Department of Gynaecology and Obstetrics, the Third Hospital of Xi'an/Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710016, China)

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of the combined detection of peripheral blood CD59, blood leucine-repeat-rich G protein-coupled receptor 5 (LGR5), and cytokeratin 7 (CK7) on the risk of cervical precancer progression. **Methods** The clinical data of 342 patients with precancerous lesions in the Third Hospital of Xi'an from January 2019 to January 2022 were retrospectively collected, and they were divided into cervical intraepithelial neoplasia (CIN) I group ($n=89$), CIN II group ($n=128$) and CIN III group ($n=89$) according to their disease progression, and cervical cancer group ($n=60$). The general data, CD59, LGR5 and CK7 of the four groups were collected. Logistic regression equations were used to analyze the influencing factors of the progression of precancerous lesions to cervical cancer, draw a decision curve analysis (DCA) to analyze the combined clinical benefits of CD59, LGR5, and CK7, draw a clinical impact curve (CIC) to analyze the consistency between the combined predictive value of CD59, LGR5, and CK7, and the actual situation at various threshold probabilities. **Results** HPV infection rate (50.00%, 7.70%, 1.56%, 0.00%), peripheral blood CD59 molecule ($55.35\% \pm 6.38\%$, $46.17\% \pm 5.12\%$, $42.24\% \pm 4.13\%$, $38.35\% \pm 4.02\%$), LGR5 (0.91 ± 0.25 , 0.38 ± 0.08 , 0.25 ± 0.06 , 0.15 ± 0.04), and CK7 gene (10.12 ± 3.04 , 7.96 ± 1.55 , 7.12 ± 1.48 , 6.50 ± 1.36) expression levels were compared in the cervical cancer group > CIN III group > CIN II group > CIN I group, and the differences were statistically significant ($\chi^2=118.290$, $F=165.265$, 567.350 , 51.982 , all $P < 0.05$). Logistic regression showed that CD59 (OR: 3.483, 95% CI: 1.614 ~ 7.518), LGR5 (OR: 5.241, 95% CI: 2.689 ~ 10.214), and CK7 (OR: 4.078,

基金项目: 陕西省医学科学研究课题计划 (2019JM1844); 外周血 CD59, LGR5, CK7 在癌前病变进展至宫颈癌的预测价值研究。

作者简介: 李杨 (1986-), 女, 临床医学本科, 主治医师, 研究方向: 妇科临床。

通讯作者: 郭莉 (1988-), 女, 主治医师, 研究方向: 中西医结合妇科, E-mail: 11078937359@qq.com。

95% CI: 1.461 ~ 11.742) levels were high risk factors for progression to cervical cancer in patients with precancerous lesions factor ($P < 0.05$). The DCA curve showed that in the range of 0.1 to 0.45, the combination of LGR5, CK7 and CD59 had a higher clinical benefit. The CIC curve showed that after the horizontal axis changes from 0.4, the joint prediction value of LGR5, CK7 and CD59 has a high coincidence rate with the actual situation. **Conclusion** LGR5, CK7 and CD59 are high-risk factors affecting the progression of precancerous lesions to cervical cancer. The combination of the three may be an effective solution to predict the clinical benefit of patients, which is beneficial to reduce the occurrence of cervical cancer and increase the net benefit of patients.

Keywords: precancerous lesions; cervical cancer; CD59; blood leucine repeat-rich G protein-coupled receptor 5; cytokeratin 7

宫颈癌 (cervical cancer) 是发展中国家女性第二大肿瘤致死病因, 调查显示, 中国每年有 13.7 万新发病例, 2 ~ 3 万死亡病例^[1-2]。临床普遍认为, 癌前病变进展至宫颈癌是一个连续发展过程, 在此过程中涉及大量分子、细胞生物学变化, 伴随特异性基因及蛋白表达。然而宫颈癌细胞学筛查及组织病理学诊断多基于细胞形态学, 存在主观性诊断误差、过度诊断等问题, 生物学标记物成为目前宫颈癌筛查的研究热点^[3]。

细胞角蛋白 7 (cytokeratin 7, CK7) 是上皮分化的基本分子标记蛋白, 在癌前病变及宫颈癌中均呈阳性表达^[4]。血富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 5 (leucine repeat-rich G protein-coupled receptor 5, LGR5) 属糖蛋白激素受体类, 其表达与癌细胞恶性生物学行为 (临床分期、转移、耐药) 密切相关, 是潜在肿瘤诊断及靶向治疗靶点。CD59 是 GPI 锚固糖蛋白, 其表达与多种恶性肿瘤发生、发展密切相关^[5-6]。然而, 目前临床关于外周血 CK7, CD59, LGR5 与宫颈癌发病之间的关系尚缺乏大量循证支持。本研究初步探讨外周血 CD59, LGR5 和 CK7 预测癌前病变进展至宫颈癌的价值, 旨在帮助临床学者有效识别宫颈癌前病变高危个体, 揭发宫颈癌发病机理, 切实提高诊疗水平。

1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2019 年 1 月 ~ 2022 年 1 月西安市第三医院 342 例宫颈癌前病患者临床资料, 纳入标准: ①经病理学明确诊断宫颈癌前病变; ②年龄 45 ~ 65 岁, 临床资料及随访资料完整。排除标准: ①伴其他恶性肿瘤; ②严重精神疾病; ③重要脏器器质性病变; ④以往接受放疗及免疫性治疗。根据病情进展情况分为宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) I 组 ($n=89$), CIN II 组 ($n=128$), CIN III 组 ($n=65$) 和宫颈癌组 ($n=60$)。本研究经医院伦理委员会审核批准 [院科伦审: (2018) 伦审第 (713 号)]。

1.2 仪器与试剂 安捷伦 3 000p 实时荧光定量 PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 公司); 总 RNA 试剂盒, Thermo 逆转录试剂盒, SYBR Green 荧光

材料及引物序列 (上海生工生物工程股份有限公司); Attune NxT 流式细胞仪 [赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司]; 鼠抗人 CD59 单克隆抗体及对照抗体 [艾柏森 (北京) 生物科技有限公司 (生产批号: 20190204)]。

1.3 方法

1.3.1 标本采集: 入院当天清晨, 抽取 4 ml 空腹静脉血, 均分为 2 份 (各 2 ml), 置于抗凝管, 用于外周血 LGR5, CK7 基因检测的血液标本于 -80°C 冰箱保存待测, 用于外周血 CD59 蛋白检测的血液标本在室温环境 ($18^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$) 保存, 取血后 30 min 内测定。

1.3.2 实时荧光定量 PCR (real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) 法测定外周血 LGR5, CK7 基因表达: 采用 Trizol 试剂法提取外周血总 RNA, 取模板 RNA $14\mu\text{l}$, Enzyme mix $2\mu\text{l}$, $5\times\text{RT buffer}$ $4\mu\text{l}$, 总体积 $20\mu\text{l}$ 体系, 于 PCR 仪 42°C 1h, 95°C 5min, 将合成 cDNA 置于 -20°C 保存备用, LGR5 基因引物序列: 正向引物: 5'-GATAAGTGATGCTGGAGCTGGT-3', 反向引物: 5'-GAGGATCTGGTGAGCCTGAG-3'; CK7 基因引物序列: 正向引物: 5'-GTTCCATTGCAAAGGCTGT-3', 反向引物: 5'-CAGGTGGTTACCCGAAAGA-3'; 于美国 ABI-7500 实时荧光 PCR 仪扩增, 反应条件为 95°C 预变性 3 min, 95°C 变性 15s, 60°C 退火并延伸 30s, 共 40 个循环, 目的基因相对表达量以 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 表示, 每个样本重复测量三次。

1.3.3 流式细胞仪测定外周血 CD59 蛋白表达: 取 2 ml 血液标本, 置于含依地酸二钠的真空采血器, 将鼠抗人 CD59 单克隆抗体及阴性对照抗体 $10\mu\text{l}$ 分别加入标记试管, 每管中加入新鲜抗凝血液 $10\mu\text{l}$, 震荡混匀后室温避光反应 15 min, 加入磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer solution, PBS) 0.5 ml, 摇匀。阳性对照: 取三系正常的外科血细胞计数标本适量稀释 200 倍, 取稀释后标本 $50\mu\text{l}$, 加入 $20\mu\text{l}$ 试剂 (鼠抗人 CD59 单克隆抗体), 其余步骤同上。随后行流式细胞仪测定, 先用标准荧光微球进行光路与流路校准, 所有荧光信号的变异系数均 $< 2\%$, 在前向散射光和侧向散射光散点图中设

门,选定细胞群,并用阳性对照确定荧光阴性范围及PMT电压校准,颜色补偿,每份标本测定3 000个细胞,计算CD59蛋白表达。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0统计软件处理数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用单因素方差分析,两两比较用SNK-*q*检验,计数资料以*n*(%)表示,行 χ^2 检验,Logistic回归方程分析影响因素,决策分析曲线(decision curve analysis,DCA)、临床影响曲线(clinical impact curve,

CIC)分析临床获益度及与实际情况符合率,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组一般资料比较 见表1。宫颈癌组人乳头瘤病毒(human papillo-mavirus, HPV)感染率、宫颈癌家族史高于CIN I组、II组、III组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);四组年龄、体质量指数、产次、孕次、衣原体感染、滴虫感染、慢性病史等资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

| 表1 四组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s$], <i>n</i> (%)] | | | | | | |
|---|-----------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------------|----------|
| 类别 | CIN I组(<i>n</i> =89) | CIN II组(<i>n</i> =128) | CIN III组(<i>n</i> =65) | 宫颈癌组(<i>n</i> =60) | F/χ^2 | <i>P</i> |
| 年龄(岁) | 46.62±5.41 | 45.92±6.38 | 47.05±5.37 | 48.02±4.26 | 2.017 | 0.111 |
| 体质量指数(kg/m ²) | 19.95±0.68 | 19.89±0.85 | 20.15±0.53 | 20.08±0.60 | 2.344 | 0.073 |
| 产次(次) | 4.11±1.24 | 3.89±1.16 | 3.96±1.02 | 4.15±1.20 | 1.001 | 0.393 |
| 孕次(次) | 2.05±0.38 | 1.97±0.42 | 2.11±0.45 | 1.93±0.48 | 2.524 | 0.058 |
| HPV感染 | 有 | 0(0.00) | 5(7.70) | 30(50.00) | 118.290 | <0.001 |
| | 无 | 89(100.00) | 126(98.44) | 30(50.00) | | |
| 衣原体感染 | 有 | 15(16.86) | 23(17.97) | 11(18.33) | 0.087 | 0.993 |
| | 无 | 74(83.14) | 105(82.03) | 49(81.67) | | |
| 滴虫感染 | 有 | 13(14.61) | 21(16.41) | 12(20.00) | 0.826 | 0.843 |
| | 无 | 76(85.39) | 107(83.59) | 48(80.00) | | |
| 宫颈癌家族史 | 有 | 0(0.00) | 3(4.62) | 4(6.67) | 13.061 | <0.001 |
| | 无 | 89(100.00) | 128(100.00) | 56(93.33) | | |
| 慢性病史 | 有 | 6(6.74) | 11(8.60) | 7(11.67) | 1.340 | 0.720 |
| | 无 | 83(93.26) | 117(91.40) | 53(88.33) | | |

2.2 四组CD59蛋白及LGR5, CK7基因表达水平 见表2。四组间CD59蛋白及LGR5, CK7基因表达水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);两两比较,宫颈癌组外周血CD59蛋白及LGR5, CK7基因表达水平高于CIN III组, CIN III组外周

血CD59蛋白及LGR5, CK7基因表达水平高于CIN II组, CIN II组外周血CD59蛋白及LGR5, CK7基因表达水平高于CIN I组,差异均有统计学意义。

| 表2 四组CD59蛋白及LGR5, CK7基因表达水平 ($\bar{x} \pm s$) | | | | | | |
|---|-----------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|----------|----------|
| 项目 | CIN I组(<i>n</i> =89) | CIN II组(<i>n</i> =128) | CIN III组(<i>n</i> =65) | 宫颈癌组(<i>n</i> =60) | <i>F</i> | <i>P</i> |
| CD59(%) | 38.35±4.02 | 42.24±4.13 ^c | 46.17±5.12 ^{bc} | 55.35±6.38 ^{abc} | 165.265 | <0.001 |
| LGR5 | 0.15±0.04 | 0.25±0.06 ^c | 0.38±0.08 ^{bc} | 0.91±0.25 ^{abc} | 567.350 | <0.001 |
| CK7 | 6.50±1.36 | 7.12±1.48 ^c | 7.96±1.55 ^{bc} | 10.12±3.04 ^{abc} | 51.982 | <0.001 |

注:与CIN III组比较, ^a $t=8.904, 16.221, 5.061$, 均 $P < 0.05$;与CIN II组比较, ^b $t=16.908, 28.259, 36.830; 5.752, 12.670; 3.667$, 均 $P < 0.05$;与CIN I组比较, ^c $t=19.955, 10.613, 6.899; 29.193, 23.426, 13.738; 9.875, 9.961, 3.137$, 均 $P < 0.05$ 。

2.3 癌前病变患者进展至宫颈癌的Logistic回归分析 见表3。以癌前病变患者是否进展至宫颈癌为因变量(是=1,否=0),将表1,表2差异具有统计学意义的指标作为自变量纳入Logistic回归方

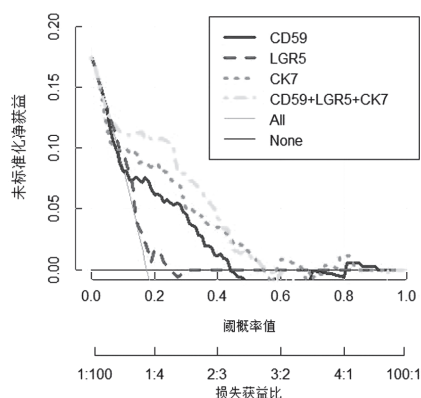
程,校正HPV感染、宫颈癌家族史等混杂因素后,CD59蛋白及LGR5, CK7基因表达水平是癌前病变患者进展至宫颈癌的高危因素($P < 0.05$)。

表3 癌前病变患者进展至 宫颈癌的 Logistic 回归分析

| 项目 | β | SE | Wald | OR | 95% CI | P |
|------|---------|-------|--------|-------|----------------|---------|
| CD59 | 1.248 | 0.331 | 14.216 | 3.483 | 1.614 ~ 7.518 | < 0.001 |
| LGR5 | 1.656 | 0.502 | 10.888 | 5.241 | 2.689 ~ 10.214 | < 0.001 |
| CK7 | 1.406 | 0.338 | 17.291 | 4.078 | 1.461 ~ 11.742 | < 0.001 |

注: CD59, LGR5, CK7 赋值均取实测值。

2.4 CD59, LGR5, CK7 单一及联合预测癌前病变进展至宫颈癌价值 见图1。DCA 曲线显示, CD59, LGR5, CK7 单独预测 DCA 曲线均处于两条极端线之上, 在 0.1 ~ 0.45 范围内, LGR5, CK7 和 CD59 联合预测癌前病变进展至宫颈癌具有较高临床获益度。选择 P_t 为 40% 时实施相关干预, CD59 净获益率为 2%, LGR5 净获益为 0%, CK7 净获益率为 4%; LGR5, CK7 和 CD59 联合净获益率为 5%。



L: 假阳性患者施加干预损失值; P: 真阳性患者施加干预受益值; P_i : 患者 i 进展为宫颈癌的概率。 $P_i > P_t$ 时为阳性, 当且仅当 $P_i \times P > (1 - P_i) \times L$ 时, 即预期受益高于预期损失, 推导出 $P_i > L / (P + L)$ 时为合理干预时机, 故将 $L / (P + L)$ 定义为 P_t 阈值, 即 P_t 。

图1 CD59, LGR5, CK7 单一及联合预测癌前病变进展至宫颈癌的 DCA 曲线

2.5 CD59, LGR5 和 CK7 联合预测与实际情况的符合度 见图2。CIC 曲线显示, LGR5, CK7 和 CD59 联合模型从 P_t 为 0.4 后与实际情况呈现高度符合趋势。

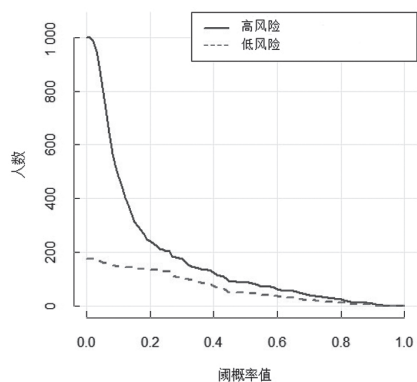


图2 CD59, LGR5 和 CK7 联合预测价值与实际情况的符合度

3 讨论

临床关于富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 5 (LGR5) 在宫颈癌及其癌前病变患者外周血中表达研究涉及不多, 经讨论分析发现, 高 LGR5 是癌前病变进展至宫颈癌独立预测因子。肿瘤干细胞是恶性肿瘤发生发展关键环节, 从干细胞表面标志物中筛选可能的肿瘤干细胞标记分子有望为恶性肿瘤鉴别诊治提供有利依据。LGR5 是新发现干细胞标志物, 在食管癌、肝癌、卵巢癌等实体肿瘤中均呈高表达, 且与肿瘤分期、淋巴转移密切相关^[7]。相关证据表明, LGR5 可结合 R- 脊椎蛋白 2, 参与调控宫颈癌细胞 Wnt/ β -catenin 通路激活, 促进宫颈癌细胞干性表型及对化疗药物抵抗^[8]。葛美玲^[9]研究表明, LGR5 在正常宫颈组织中基本不表达, 在宫颈癌组织中呈高表达, 与本研究观点相近。分析原因可能为, HPV 感染后可促进抗凋亡基因表达, 通过干扰细胞凋亡并促进细胞增殖, 上调 LGR5 表达, 而高 LGR5 可结合 R- 脊椎蛋白 2, 刺激 Wnt 信号通路, 增强肿瘤干细胞活性, 促使其自我更新及多向分化, 导致肿瘤细胞从起源部位顺组织间隙向周围组织浸润, 加快肿瘤细胞恶性转化速度, 最终进展至宫颈癌^[10-11]。

本研究数据发现, 高 CK7 是癌前病变进展至宫颈癌高危因素, 说明检测 CK7 在不同级别子宫上皮内病变中表达水平可作为预测宫颈癌前病变是否进展的评估手段, 指导后续治疗, 促进预后改善。鳞柱交界细胞是宫颈转化区内上皮细胞群, 亦是 HPV 感染宫颈细胞起始部位, 与宫颈癌起源有关^[12]。CK7 是鳞柱交界细胞标记物, 主要分布于宫颈癌好发区域, 即鳞柱交界处的基底与基底上层储备细胞胞浆内, 故本研究将 CK7 作为鳞柱交界的分子标记物展开研究。有学者指出, CK7 表达与 HPV 感染有关^[13]。宫颈细胞感染 HPV 后, 通常引起宫颈炎症, 炎症作用下, 残留胚胎鳞柱交界细胞迁移至相邻鳞状细胞中, 此时 CK7 阳性细胞异常增生, 随着病变级别增加, 向下增殖扩张, 最终诱发宫颈癌。近期研究报道, CK7 表达强度与宫颈病变程度密切相关, 即宫颈病变程度越低, 细胞分化越成熟, CK7 阳性表达越低, 逐渐趋于正常上皮细胞中表达率^[14]。亦有学者发现, CIN I, CIN II,

CIN III患者CK7阳性表达细胞主要分布于上皮上1/3层、上皮上2/3层、几乎达层,上述规律性证实CK7与宫颈上皮内瘤变病理分级密切相关,对宫颈癌前病变致瘤风险具有一定预测价值^[15]。另有研究发现,CK7在宫颈鳞癌中呈阳性表达,在其他部位鳞状细胞癌中多呈阴性^[16],该结果提示CK7有望成为宫颈癌前病变进展的特异性指标,需进一步探讨。

本研究数据显示,宫颈癌患者外周血CD59蛋白均高于CIN I, CIN II, CIN III患者,提示CD59蛋白与宫颈癌前病变发生发展密切相关,CD59蛋白又称保护素,主要功能是调节补体活化,抑制补体攻膜复合体形成,保护宿主细胞免受补体攻击。近年国内外研究发现,宫颈癌、前列腺癌、结肠癌等实体瘤细胞膜表面存在CD59蛋白过表达现象,说明其与肿瘤失控性生长和恶性转化具有一定关联性^[17]。其机制可能与Fas介导的细胞死亡有关,Fas可结合抗原刺激Hela细胞内促凋亡抑制增殖信号,CD59蛋白下调可减少Hela细胞内Fas蛋白表达,产生促凋亡、抑制增殖效应,CD59蛋白上调则会产生相反效应^[18]。由此可见,CD59蛋白可作为宫颈病变生物学标记物,用于早期诊断及病情进展预测,指导临床治疗。另外高CD59蛋白可抑制补体杀伤作用,逃逸机体免疫监视,加剧机体免疫紊乱,影响宫颈癌疾病转归。资料显示,抑制CD59蛋白表达可提高补体对肿瘤细胞清除作用,达到抑瘤效应,在裸鼠卵巢癌移植瘤动物模型中得到证实,但其在人体实验中仍缺乏大量循证支持,日后可将其作为宫颈癌预后及疗效评估指标展开针对性研究^[19]。

研究证实,同时进行多个标志物监测可提高预测宫颈病变病情转归的准确性^[20]。笔者尝试分析LGR5, CK7, CD59三者联合预测癌前病变进展至宫颈癌价值,绘制DCA, CIC曲线显示,在0.1~0.45范围内,三者联合获取临床获益度明显优于单独应用,且联合预测价值与实际情况高度符合,有助于临床医务人员筛选宫颈癌高风险人群,确定干预时机,增加患者净获益。

综上,LGR5, CK7和CD59是影响癌前病变进展至宫颈癌高危因素,三者联合或可成为预测患者临床获益有效方案,有利于减少宫颈癌发生,增加患者净获益。但本研究属于单中心回顾性研究,存在样本量不足、选择偏倚等局限性,需更多中心、大样本量随机对照研究。

参考文献:

- [1] 张治洋,李功娟. 10株宫颈癌细胞系中MALAT1的表达及其对顺铂敏感性的影响[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5):110-113, 188.
ZHANG Zhiyang, LI Gongjuan. Expression of MALAT1 in 10 cervical cancer cell lines and its

- effect on cisplatin sensitivity[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5): 110-113, 188.
- [2] NAVALLAS M, DANEMAN A, AMIRABADI A, et al. Utility of sonography for identifying metastatic cervical adenopathy in children with differentiated thyroid carcinoma at presentation[J]. Pediatric Radiology, 2021, 51(2): 273-281.
- [3] BOUVARD V, WENTZENSEN N, MACKIE A, et al. The IARC perspective on cervical cancer screening[J]. New England Journal of Medicine, 2021, 385(20): 1908-1918.
- [4] WU Yuzhong, LÜ Mengmeng, QIAN Tianye, et al. Correlation analysis of Ki67 and CK7 expression with clinical characteristics and prognosis of postoperative cervical adenocarcinoma patients[J]. Annals of Palliative Medicine, 2021, 10(9): 9544-9552.
- [5] ZHANG Ronghua, LIU Qiaofei, PENG Junya, et al. Pancreatic cancer-educated macrophages protect cancer cells from complement-dependent cytotoxicity by up-regulation of CD59[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(11): 836.
- [6] ABDEL-LATIF M, SAIDAN Suzan, MORSY B M. Coenzyme Q10 attenuates rat hepatocarcinogenesis via the reduction of CD59 expression and phospholipase D activity[J]. Cell Biochemistry and Function, 2020, 38(4): 490-499.
- [7] IQBAL M A, WANG Xian, ZHANG Guoliang, et al. A comparison of the efficiency of diagnostic ultrasound and magnetic resonance imaging of cervical lymph nodes in papillary thyroid carcinoma[J]. Journal of X-Ray Science and Technology, 2021, 29(6): 1033-1044.
- [8] 蔡钰,杨树环,姚红,等. 宫颈癌患者外周血LGR5水平与肿瘤增殖、侵袭基因表达的相关性[J]. 中国性科学, 2022, 31(3): 50-54.
CAI Yu, YANG Shuhuan, YAO Hong, et al. The correlation between the level of LGR5 in peripheral blood of patients with cervical cancer, tumor proliferation and invasion genes expression[J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2022, 31(3): 50-54.
- [9] 葛美玲. Wnt-1, β -catenin, Lgr5在宫颈癌中的表达及意义[D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
GE Meiling. Expression and significance of Wnt-1, beta-catenin and LGR5 in cervical cancer[D]. Qingdao: Qingdao University, 2019.
- [10] NOVELLASDEMUNT L, KUCHARSKA A, JAMIESON C, et al. NEDD4 and NEDD4L regulate Wnt signalling and intestinal stem cell priming by degrading LGR5 receptor[J]. EMBO Journal, 2020, 39(3): e102771.
- [11] 张琳. Nanog, LGR5在宫颈癌中的表达及其临床意义[D]. 青岛: 青岛大学, 2018.
ZHANG Lin. The expression and the clinical significance of Nanog and LGR5 in cervical carcinoma[D]. Qingdao: Qingdao University, 2018.
- [12] MARU Y, KAWATA A, TAGUCHI A, et al. Establishment and molecular phenotyping of organoids from the squamocolumnar junction region of the uterine cervix[J]. Cancers, 2020, 12(3): 694.

(下转第126页)

- of IGF2BP2, an m6A reader gene, in human metabolic diseases and cancers[J]. *Cancer Cell International*, 2021, 21(1): 99.
- [9] XU Xiaodong, YU Yan, ZONG Ke, et al. Up-regulation of IGF2BP2 by multiple mechanisms in pancreatic cancer promotes cancer proliferation by activating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2019, 38(1): 497.
- [10] JIANG Xingkang, GUO Shanqi, WANG Shuo, et al. EIF4A3-induced circARHGAP29 promotes aerobic glycolysis in docetaxel-resistant prostate cancer through IGF2BP2/c-Myc/LDHA signaling[J]. *Cancer Research*, 2022, 82(5): 831-845.
- [11] HU Chenchen, LIU Tianyue, HAN Chenying, et al. HPV E6/E7 promotes aerobic glycolysis in cervical cancer by regulating IGF2BP2 to stabilize m6A-MYC expression[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2022, 18(2): 507-521.
- [12] CUI Jie, TIAN Jiale, WANG Weiwei, et al. IGF2BP2 promotes the progression of colorectal cancer through a YAP-dependent mechanism[J]. *Cancer Science*, 2021, 112(10): 4087-4099.
- [13] WU E Y, HUANG Liping, BAO Jinhua. MiR-96-5p regulates cervical cancer cell resistance to cisplatin by inhibiting LncRNA TRIM52-AS1 and promoting IGF2BP2[J]. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 2022, 38(12): 1178-1189.
- [14] FENG Panpan, CHEN Dawei, WANG Xia, et al. Inhibition of the m(6)A reader IGF2BP2 as a strategy against T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2022, 36(9): 2180-2188.
- [15] LIANG Wenquan, XI Hongqing, LIU Yuhua, et al. MiR-139-5p inhibits the proliferation of gastric cancer cells by targeting Regulation of Nuclear Pre-mRNA Domain Containing 1B[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 527(2): 393-400.
- [16] WEN Na, BIAN Lihua, GONG Jing, et al. Overexpression of cell-cycle related and expression-elevated protein in tumor (CREPT) in malignant cervical cancer[J]. *Journal of International Medical Research*, 2020, 48(1): 300060519895089.
- [17] WEN Na, BIAN Lihua, GON Jing, et al. RPRD1B is a potentially molecular target for diagnosis and prevention of human papillomavirus E6/E7 infection-induced cervical cancer: a case-control study [J]. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2021, 17(3): 230-237.
- [18] ZHAI Wanli, YE Xiongjun, WANG Yinyin, et al. CREPT/RPRD1B promotes tumorigenesis through STAT3-driven gene transcription in a p300-dependent manner[J]. *British Journal of Cancer*, 2021, 124(8): 1437-1448.
- [19] ZHANG Yanquan, LIU Chunxiao, DUAN Xiaolin, et al. CREPT/RPRD1B, a recently identified novel protein highly expressed in tumors, enhances the β -catenin-TCF4 transcriptional activity in response to Wnt signaling[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(33): 22589-22599.
- [20] YANG Gang, WANG Yicheng, XIAO Jianchun, et al. CREPT serves as a biomarker of poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cellular Oncology*, 2021, 44(2): 345-355.

收稿日期: 2023-02-10

修回日期: 2023-06-07

(上接第109页)

- [13] 许玉, 程忠平. 基于类器官模型的宫颈癌铂类化疗药物敏感性的免疫组化指标分析与探索 [J]. *同济大学学报 (医学版)*, 2021, 42(1): 68-73.
- XU Yu, CHENG Zhongping. Analysis of chemosensitivity of cervical cancer to platinum drugs by immunohistochemical indices based on organoid model [J]. *Journal of Tongji University (Medical Science)*, 2021, 42(1): 68-73.
- [14] 康敏, 邢益祥, 赵铁, 等. CK7 HMGA1 在宫颈上皮内病变和宫颈癌诊断中的价值 [J]. *解剖学研究*, 2022, 44(1): 24-28.
- KANG Min, XING Yixiang, ZHAO Tie, et al. The value of CK7 HMGA1 in the diagnosis of cervical intraepithelial lesions and cervical cancer[J]. *Anatomy Research*, 2022, 44(1): 24-28.
- [15] REGAUER S, REICH O, KASHOFER K. HPV-negative squamous cell carcinomas of the cervix with special focus on intraepithelial precursor lesions[J]. *American Journal of Surgical Pathology*, 2022, 46(2): 147-158.
- [16] 田小丽, 高利昆, 何惠华, 等. 原发性宫颈透明细胞腺癌合并宫颈子宫内膜异位症临床病理观察 [J]. *诊断病理学杂志*, 2021, 28(5): 357-361.
- TIAN Xiaoli, GAO Likun, HE Huihua, et al. Clinicopathological features of primary cervical clear cell adenocarcinoma with cervical endometriosis[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2021, 28(5): 357-361.
- [17] SON S W, CHO E, CHO H, et al. NANOG confers resistance to complement-dependent cytotoxicity in immune-edited tumor cells through up-regulating CD59[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 8652.
- [18] WANG Li, LIANG Tingting. CD59 receptor targeted delivery of miRNA-1284 and cisplatin-loaded liposomes for effective therapeutic efficacy against cervical cancer cells[J]. *AMB Express*, 2020, 10(1): 54.
- [19] QIN Yating, FENG Yusheng, MA Yaojia, et al. Tumor-sensitive biodegradable nanoparticles of molecularly imprinted polymer-stabilized fluorescent zeolitic imidazolate framework-8 for targeted imaging and drug delivery[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(22): 24585-24598.
- [20] 张彬彬, 刘晶晶, 李丹, 等. 宫颈癌组织 STING, CCL22, IDO 表达变化及其临床意义 [J]. *山东医药*, 2020, 60 (7) : 11-15.
- ZHANG Binbin, LIU Jingjing, LI Dan, et al. Expression changes of Sting, CCL22 and IDO in cervical cancer and its clinical significance[J]. *Shandong Medical Journal*, 2020, 60(7): 11-15.

收稿日期: 2023-03-23

修回日期: 2023-07-04