

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.18.003
文章编号: 1005-8982 (2024) 18-0013-06

子宫疾病专题·论著

Survivin联合CXCL13对宫颈上皮内瘤变 病变程度的评估价值*

崔萍¹, 许波², 史玲³

(淄博市妇幼保健院 1. 妇科, 2. 影像科, 3. 病理科, 山东 淄博 255029)

摘要: **目的** 探讨Survivin联合CXCL13对宫颈上皮内瘤变(CIN)病变程度的评估价值。**方法** 选取2020年1月—2023年1月淄博市妇幼保健院手术切除的101例CIN组织石蜡标本作为研究组,其中CIN 3级(高级别宫颈病变)组织石蜡标本38例,CIN 2级(高级别宫颈病变)42例,CIN 1级(低级别宫颈病变)21例。另选取同期该院因子宫肌瘤行子宫切除的正常宫颈组织石蜡标本101例作为对照组。采用免疫组织化学染色测定不同宫颈组织标本中Survivin、CXCL13蛋白表达;采用多因素逐步Logistic回归分析CIN病变程度的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析Survivin、CXCL13蛋白评估CIN病变程度的诊断效能。**结果** CIN 3级宫颈组织Survivin蛋白阳性表达率均高于CIN 1、2级宫颈组织、正常宫颈组织($P < 0.05$),CXCL13蛋白阳性表达率均低于CIN 1、2级宫颈组织、正常宫颈组织($P < 0.05$);CIN 2级宫颈组织Survivin蛋白阳性表达率均高于CIN 1级宫颈组织、正常宫颈组织($P < 0.05$),CXCL13蛋白阳性表达率均低于CIN 1级宫颈组织、正常宫颈组织($P < 0.05$);CIN 1级宫颈组织中Survivin蛋白阳性表达率高于正常宫颈组织($P < 0.05$),CXCL13蛋白阳性表达率低于正常宫颈组织($P < 0.05$)。不同级别病变组年龄、体质指数、受教育年限、性伴侣>1个占比、妊娠次数、流产次数、分娩次数、初孕年龄、盆腔炎病史占比、阴道炎病史占比、收缩压、舒张压、甘油三酯、总胆固醇、血肌酐、尿酸、白细胞计数、血小板计数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。高级别病变组初次性交年龄低于低级别病变组($P < 0.05$),高级别病变组口服避孕药、高危型HPV感染、P16阳性、Ki-67阳性占比均高于低级别病变组($P < 0.05$)。多因素逐步Logistic回归分析结果显示,口服避孕药[OR=3.114(95% CI: 1.281, 7.569)]、高危型HPV感染[OR=5.613(95% CI: 2.309, 13.640)]、Survivin蛋白阳性[OR=3.435(95% CI: 1.413, 8.348)]、CXCL13蛋白阳性[OR=3.347(95% CI: 1.377, 8.134)]是影响CIN病变程度的因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,Survivin、CXCL13及两者联合评估CIN病变程度的敏感性分别为72.50%(95% CI: 0.612, 0.816)、67.50%(95% CI: 0.560, 0.773)、81.25%(95% CI: 0.707, 0.888),特异性分别为71.43%(95% CI: 0.477, 0.878)、76.19%(95% CI: 0.525, 0.909)、90.48%(95% CI: 0.682, 0.983),曲线下面积分别为0.726(95% CI: 0.629, 0.822)、0.712(95% CI: 0.604, 0.819)、0.898(95% CI: 0.834, 0.963)。**结论** Survivin、CXCL13与CIN病变程度有关,随着CIN病变程度升级,Survivin蛋白阳性表达呈上升趋势、CXCL13蛋白阳性表达呈下降趋势,两者联合评估CIN病变程度效能良好,具有一定的临床价值。

关键词: 宫颈上皮内瘤变; 病变程度; Survivin; CXCL13

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

Value of survivin combined with CXCL13 in evaluating the grade of cervical intraepithelial neoplasia*

Cui Ping¹, Xu Bo², Shi Ling³

(1. Department of Gynecology, 2. Department of Imaging, 3. Department of Pathology, Zibo Maternal and Child Health Care Hospital, Zibo, Shandong 255029, China)

收稿日期: 2023-06-29

* 基金项目: 山东省自然科学基金青年项目(No:ZR2020QH043)

Abstract: Objective To explore the value of survivin combined with CXC chemokine ligand 13 (CXCL13) in evaluating the grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). **Methods** The 101 paraffin samples of CIN tissues surgically removed in our hospital from January 2020 to January 2023 were collected and included as the study group, among which 38 paraffin samples were of CIN3 (high-grade cervical lesions), 42 CIN2 (high-grade cervical lesions), and 21 CIN1 (low-grade cervical lesions). Another 101 paraffin specimens of normal cervical tissues from patients undergoing hysterectomy due to uterine fibroids were selected as the control group. The protein expressions of survivin and CXCL13 in different cervical tissue samples were determined by immunohistochemistry. The factors affecting the grade of CIN lesions and the value of survivin and CXCL13 in evaluating the grade of CIN lesions were analyzed. **Results** The positive expression rate of survivin in CIN3 tissues was higher than that in CIN1/2 and normal cervical tissues ($P < 0.05$), and the positive expression rate of CXCL13 in CIN3 tissues was lower than that in CIN1/2 and normal cervical tissues ($P < 0.05$). The positive expression rate of survivin in CIN2 tissues was higher than that in CIN1 and normal cervical tissues ($P < 0.05$), and the positive expression rate of CXCL13 in CIN2 tissues was lower than that in CIN1 and normal cervical tissues ($P < 0.05$). The positive expression rate of survivin in CIN1 tissues was higher than that in normal cervical tissues ($P < 0.05$), and the positive expression rate of CXCL13 in CIN1 tissues was lower than that in normal cervical tissues ($P < 0.05$). There was no difference in age, body mass index, year of education, proportion of patients with more than one sex partner, gravidity, parity, number of abortions, age at first pregnancy, proportion of patients with a history of pelvic inflammation, proportion of patients with a history of vaginitis, SBP, DBP, levels of TG, TC, serum creatinine and uric acid, WBC count and PLT count among patients with different grades of CIN lesions ($P > 0.05$). The age at first sexual intercourse in the high-grade lesion group was lower than that in the low-grade lesion group ($P < 0.05$), and the percentages of oral contraceptive use, high-risk HPV infection, P16 positivity, and Ki-67 positivity in the high-grade lesion group were higher than those in the low-grade lesion group ($P < 0.05$). Multivariable stepwise Logistic regression analysis showed that oral contraceptive use [$\hat{OR} = 3.114$, (95% CI: 1.281, 7.569)], high-risk HPV infection [$\hat{OR} = 5.613$, (95% CI: 2.309, 13.640)], survivin positivity [$\hat{OR} = 3.435$, (95% CI: 1.413, 8.348)] and CXCL13 positivity [$\hat{OR} = 3.347$, (95% CI: 1.377, 8.134)] were the factors affecting the grade of CIN lesions ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis demonstrated that the sensitivities of survivin, CXCL13 and their combination for evaluating the grade of CIN lesions were 72.50% (95% CI: 61.20%, 81.61%), 67.50% (95% CI: 56.00%, 77.30%), and 81.25% (95% CI: 70.65%, 88.79%), with the specificities being 71.43% (95% CI: 47.69%, 87.81%), 76.19% (95% CI: 52.45%, 90.88%), and 90.48% (95% CI: 68.17%, 98.33%), and the AUCs being 0.726 (95% CI: 0.629, 0.822), 0.712 (95% CI: 0.604, 0.819) and 0.898 (95% CI: 0.834, 0.963). **Conclusions** Survivin and CXCL13 are related to the grade of CIN lesions, and the positive expression rate of survivin increases while that of CXCL13 decreases with the progression of CIN lesions. The combination of survivin and CXCL13 is effective in evaluating the grade of CIN lesions and holds certain clinical value.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia; grade of lesion; survivin; CXC chemokine ligand 13

宫颈癌是全球第2高发妇科肿瘤,宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)为其癌前病变,CIN 1级为低级别宫颈病变,属于自限性疾病,CIN 2、CIN 3级为高级别病变,癌变风险较高^[1-2]。高危型人乳头状瘤病毒(high-risk human papilloma virus, HPV)筛查、HPV疫苗接种是目前临床预防宫颈癌的主要方法,但大规模HPV筛查成本高,疫苗接种有限。因此尽早评估CIN分级,并实施对症医学干预,避免不必要手术,同时为需要手术的高级别病变患者提供病理参考,为患者的后续临床治疗提供依据,以期通过精准化医疗降低宫颈癌发病风险^[3-4]。Survivin是凋亡蛋白抑制因子家族成

员之一,具有调节细胞增殖、分裂等作用,与宫颈癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤的发生、发展及预后密切相关^[5-6]。CXC亚家族趋化因子配体13(CXC chemokine ligand 13, CXCL13)是趋化因子的一种类型,可通过与其受体相互作用协调细胞增殖、分化及迁移等生物功能,CXCL13还可通过多种信号转导途径趋化炎症细胞,调控肿瘤组织局部浸润、淋巴转移及远处转移等生物学功能,与宫颈癌、卵巢癌等恶性肿瘤发生、发展关系密切^[7-9]。基于既往研究,笔者推测Survivin、CXCL13表达可能与CIN发生、分级有关,但目前尚缺乏权威性证据验证其关系,明确并验证Survivin、CXCL13表达与CIN发生、分

级的关系,可为临床早期评估宫颈病变提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月—2023 年 1 月淄博市妇幼保健院手术切除的 101 例 CIN 组织石蜡标本作为研究组。其中, CIN 3 级组织石蜡标本 38 例, 患者年龄 29 ~ 62 岁, 平均(46.23 ± 5.92)岁; CIN 2 级组织石蜡标本 42 例, 患者年龄 24 ~ 61 岁, 平均(48.31 ± 5.83)岁; CIN 1 级组织石蜡标本 21 例, 患者年龄 23 ~ 65 岁, 平均(49.45 ± 6.14)岁。另选取同期该院因子宫肌瘤行子宫切除的正常宫颈组织石蜡标本 101 例作为对照组。患者年龄 24 ~ 65 岁, 平均(47.98 ± 5.74)岁。纳入标准: ①病理类型经病理科证实; ②年龄 > 18 岁; ③术前未接受任何形式治疗; ④临床资料完整。排除标准: ①伴恶性肿瘤、免疫缺陷、传染性疾病; ②重要脏器功能不全及伴吸毒史、药物滥用史、宫颈手术史; ③伴免疫缺陷性疾病、传染性疾病、性病; ④哺乳或妊娠。将有 CIN 2、CIN 3 级组织石蜡标本患者作为高级别病变组, 将有 CIN 1 级组织石蜡标本患者作为低级别病变组, 分别有 80 和 21 例。

1.2 方法

1.2.1 收集资料 收集 CIN 患者基本资料, 包括年龄、体质指数、受教育年限、初次性交年龄、性伴侣个数、妊娠次数、流产次数、分娩次数、初孕年龄、口服避孕药、盆腔炎病史、高危型 HPV 感染、阴道炎病史, 术前血肌酐、尿酸、白细胞 (white blood cell, WBC) 计数、血小板 (Platelet, PLT) 计数、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、甘油三酯 (Triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC), P16、Ki-67 及 Survivin、CXCL13 蛋白表达情况。

1.2.2 Survivin、CXCL13 蛋白测定 免疫组织化学染色检测宫颈组织标本中 Survivin、CXCL13 蛋白表达, 标本石蜡包埋、切片, 灭活、微波抗原修复、洗涤, 分别添加鼠抗人 Survivin、CXCL13 单克隆抗体, 4℃孵育过夜, 磷酸盐缓冲液冲洗, 滴二氨基联苯显色液, 苏木素复染、脱水、封片。染色程度为无色、淡黄色、黄色、棕黄色, 染色范围 < 5%、5% ~ < 25%、25% ~ < 75%、≥ 75% 分别计为 0、1、2、3 分, 计算染色程度与染色范围评分乘积, 0 分为阴性, 否则为阳

性; 1 ~ 4 分为 (+), 5 ~ 8 分为 (++)、> 8 分为 (+++)。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 *t* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 两两比较用校正检验水准法。影响因素分析采用多因素逐步 Logistic 回归模型。绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同宫颈组织 Survivin、CXCL13 蛋白阳性表达率比较

不同宫颈组织标本中 Survivin、CXCL13 蛋白表达率比较, 经 χ^2 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); CIN 3 级宫颈组织 Survivin 蛋白阳性表达率高于 CIN 1、2 级宫颈组织、正常宫颈组织 ($P < 0.0083$), CXCL13 蛋白阳性表达率均低于 CIN 1、2 级宫颈组织、正常宫颈组织 ($P < 0.0083$); CIN 2 级宫颈组织 Survivin 蛋白阳性表达率高于 CIN 1 级宫颈组织、正常宫颈组织 ($P < 0.0083$), CXCL13 蛋白阳性表达率低于 CIN 1 级宫颈组织、正常宫颈组织 ($P < 0.0083$); CIN 1 级宫颈组织 Survivin 蛋白阳性表达率高于正常宫颈组织 ($P < 0.0083$), CXCL13 蛋白阳性表达率低于正常宫颈组织 ($P < 0.0083$)。见表 1。

表 1 不同宫颈组织 Survivin、CXCL13 蛋白阳性表达率比较例 (%)

组织	<i>n</i>	Survivin 阳性	CXCL13 阳性
正常宫颈组织	101	3(2.97)	93(92.08)
CIN 1 级宫颈组织	21	4(19.05)	15(71.43)
CIN 2 级宫颈组织	42	23(54.76)	15(35.71)
CIN 3 级宫颈组织	38	32(84.21)	4(10.53)
χ^2 值		100.430	95.443
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.2 不同级别病变组基本资料比较

不同级别病变组年龄、体质指数、受教育年限、性伴侣 > 1 个占比、妊娠次数、流产次数、分娩次数、初孕年龄、盆腔炎病史占比、阴道炎病史占比、SBP、DBP、TG、TC、血肌酐、尿酸、WBC、PLT 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同级别病变组初

次性交年龄、口服避孕药占比、高危型 HPV 感染占比、P16 阳性占比、Ki-67 阳性占比比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),高级别病变组初次性交年龄低于低级别病变组,高级别病变组口服避孕药、高危型 HPV 感染、P16 阳性、Ki-67 阳性占比均高于低级别病变组。见表 2。

2.3 影响 CIN 病变程度的多因素逐步 Logistic 回归分析

以 CIN 病变程度为因变量(低级别病变=0,高级别病变=1),以初次性交年龄(赋值为原始数值)、

Survivin 蛋白阳性(否=0,是=1)、CXCL13 蛋白阳性(是=0,否=1)、口服避孕药(否=0,是=1)、高危型 HPV 感染(否=0,是=1)、P16 阳性(否=0,是=1)、Ki-67 阳性(否=0,是=1)占比为自变量,进行多因素逐步 Logistic 回归分析($\alpha_{\lambda} = 0.05, \alpha_{\text{III}} = 0.10$),结果显示,口服避孕药[$\hat{OR} = 3.114$ (95% CI: 1.281, 7.569)],高危型 HPV 感染[$\hat{OR} = 5.613$ (95% CI: 2.309, 13.640)],Survivin 蛋白阳性[$\hat{OR} = 3.435$ (95% CI: 1.413, 8.348)],CXCL13 蛋白阳性[$\hat{OR} = 3.347$ (95% CI: 1.377, 8.134)]是影响 CIN 病变程度的因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 高低级别病变组基本资料比较 [例(%), $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	受教育年限/ (年, $\bar{x} \pm s$)	初次性交年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	性伴侣>1个 例(%)
高级别病变组	80	47.32 ± 5.91	23.54 ± 1.51	12.96 ± 2.15	21.87 ± 2.02	13(16.25)
低级别病变组	21	49.45 ± 6.14	23.16 ± 1.47	13.42 ± 2.23	22.89 ± 1.83	2(9.52)
<i>t</i> / χ^2 值		1.458	1.032	0.866	2.098	0.595
<i>P</i> 值		0.148	0.305	0.389	0.038	0.440

组别	妊娠次数 ($\bar{x} \pm s$)	流产次数 ($\bar{x} \pm s$)	分娩次数 ($\bar{x} \pm s$)	初孕年龄 ($\bar{x} \pm s$)	口服避孕药 例(%)
高级别病变组	3.05 ± 0.52	2.35 ± 0.41	2.84 ± 0.43	24.69 ± 2.01	43(53.75)
低级别病变组	2.93 ± 0.47	2.26 ± 0.38	2.73 ± 0.40	24.78 ± 2.15	6(28.57)
<i>t</i> / χ^2 值	0.959	0.908	1.058	0.180	4.222
<i>P</i> 值	0.340	0.366	0.293	0.858	0.040

组别	盆腔炎病史 例(%)	高危型 HPV 感染 例(%)	阴道炎病史 例(%)	SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
高级别病变组	49(61.25)	48(60.00)	70(87.50)	120.04 ± 12.15	77.49 ± 10.57	3.11 ± 0.37
低级别病变组	11(52.38)	6(28.57)	16(76.19)	117.29 ± 11.86	75.87 ± 9.85	3.05 ± 0.35
<i>t</i> / χ^2 值	0.543	6.604	1.682	0.928	0.634	0.669
<i>P</i> 值	0.461	0.010	0.195	0.356	0.528	0.505

组别	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血肌酐/ ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	尿酸/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	WBC/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	PLT/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	P16 阳性 例(%)	Ki-67 阳性 例(%)
高级别病变组	5.08 ± 1.01	65.47 ± 9.25	223.69 ± 26.58	20.58 ± 3.01	149.03 ± 24.26	61(76.25)	65(81.25)
低级别病变组	5.12 ± 0.98	64.23 ± 8.95	219.87 ± 24.36	19.89 ± 2.71	146.26 ± 20.59	5(23.81)	6(28.57)
<i>t</i> / χ^2 值	0.162	0.550	0.596	0.953	0.479	20.200	22.106
<i>P</i> 值	0.871	0.583	0.553	0.343	0.633	0.000	0.000

表 3 影响 CIN 病变程度的多因素逐步 Logistic 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
口服避孕药	1.136	0.247	21.153	0.000	3.114	1.281	7.569
高危型 HPV 感染	1.725	0.318	29.426	0.000	5.613	2.309	13.640
Survivin 蛋白阳性	1.234	0.406	9.238	0.000	3.435	1.413	8.348
CXCL13 蛋白阳性	1.208	0.423	8.156	0.000	3.347	1.377	8.134

2.4 Survivin、CXCL13 蛋白单独及联合评估 CIN 病变程度的诊断效能

ROC 曲线分析结果显示, Survivin、CXCL13 及其联合评估 CIN 病变程度的敏感性分别为 72.50% (95% CI: 0.612, 0.816)、67.50% (95% CI: 0.560, 0.773)、

81.25% (95% CI: 0.707, 0.888), 特异性分别为 71.43% (95% CI: 0.477, 0.878)、76.19% (95% CI: 0.525, 0.909)、90.48% (95% CI: 0.682, 0.983), 曲线下面积分别为 0.726 (95% CI: 0.629, 0.822)、0.712 (95% CI: 0.604, 0.819)、0.898 (95% CI: 0.834, 0.963)。见表 4 和图 1。

表 4 Survivin、CXCL13 蛋白单独及两者联合评估 CIN 病变程度的效能分析

指标	最佳截断值	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI		曲线下 面积	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
Survivin	2.06分	72.50	0.612	0.816	71.43	0.477	0.878	0.726	0.629	0.822
CXCL13	1.89分	67.50	0.560	0.773	76.19	0.525	0.909	0.712	0.604	0.819
联合	-	81.25	0.707	0.888	90.48	0.682	0.983	0.898	0.834	0.963

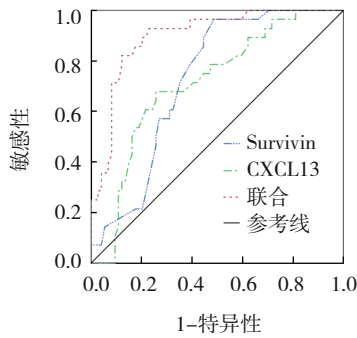


图 1 Survivin、CXCL13 蛋白单独及两者联合评估 CIN 病变程度的 ROC 曲线

3 讨论

CIN 是一种以宫颈鳞柱状交界处表面细胞异常生长为特征的癌前病变, CIN 分级越高, 病变进展为浸润性宫颈癌的风险就越大^[10-11]。CIN 已知的危险因素包括性活动年龄过早、多个性伴侣、吸烟、性传播病毒感染、外阴及肛门发育不良史、HPV 病毒持续感染, 尤其是高危 HPV-16、HPV-18 亚型的持续感染等^[12]。HPV 病毒可通过病毒蛋白 E6、E7 促进宫颈病变, 此外 HPV 病毒还可通过损害宫颈黏膜的先天免疫和适应性免疫, 破坏生殖道正常抗菌微环境, 进而诱发局部病变^[13]。在宫颈癌前病变 CIN 期间准确评估其病变程度, 并给予对症治疗可减少宫颈癌发生风险。

本研究结果提示 Survivin、CXCL13 表达情况可能与 CIN 病变有关。多因素逐步 Logistic 回归分析显示口服避孕药、高危型 HPV 感染、Survivin 蛋白阳性、CXCL13 蛋白阳性是影响 CIN 病变程度的因素, 再次印证 Survivin、CXCL13 表达情况与 CIN 病变有关。Survivin 在哺乳动物中主要通过 3 种途径参与

细胞稳态调控网络, 分别为参与调节细胞应激反应、调控有丝分裂、调控细胞凋亡; Survivin 可与其他蛋白分子伴侣相互作用来形成复合体, 从而增强其他蛋白分子的稳定性, 激活 NF- κ B 等信号通路, 协同抑制 Caspase-9 与 Caspase-3 表达, 从而抑制细胞凋亡, 促进 CIN 病变及病情进展。储小燕等^[14]研究显示, 宫颈癌组织 Survivin 呈高表达, Survivin 可通过促进 HeLa 细胞生长、增殖、分化、侵袭途径抑制其凋亡, 促进宫颈组织病变致使宫颈癌发生。LIU 等^[15]研究显示, Survivin 在宫颈癌、CIN 1~3 级及正常宫颈组织中的表达依次降低, 且 Survivin 的表达与宫颈疾病分级呈正相关。

CXCL13 受体 CXCR5 可与鸟苷二磷酸结合, 细胞膜上 CXCL13 及其受体 CXCR5 的结合刺激 CXCR5 发生构象变化, 促使鸟苷二磷酸转化为三磷酸鸟苷、三聚体 G 蛋白解离, 最终通过一系列细胞内信号通路控制多种生物过程来维持细胞稳态, 包括增殖、细胞周期进程、分化、DNA 损伤修复、组织稳态、血管生成、细胞凋亡、氧化还原信号传导及肿瘤细胞的存活、侵袭、生长、增殖和迁移等过程^[16]。趋化因子通常在启动和执行肿瘤免疫反应, 以及将免疫抑制细胞募集到肿瘤微环境中发挥不可或缺的作用, 在微环境中, CXCL13-CXCR5 轴可通过介导免疫抑制细胞募集, 损伤机体内 T 细胞及 NK 细胞功能, 促进与宫颈癌相关细胞免疫逃逸, 此外 CXCL13-CXCR5 信号通路可通过诱导白细胞介素-10 促使肿瘤细胞逃避 T 效应细胞免疫功能^[17]。笔者推测 CXCL13 可能通过 CXCL13-CXCR5 轴调控与宫颈癌相关细胞的异常增殖, 促进癌前病变 CIN 发生、发展。

SCHALCK 等^[18]研究显示, CXCL13 可通过增加基质金属蛋白酶-9 合成, 促进肿瘤细胞通过内皮-间质转化的侵袭行为。WANG 等^[19]研究指出, CXCL13-CXCR5 轴调节炎症疾病和癌症。MA 等^[20]研究指出, CXCL13 在宫颈癌、CIN 及正常宫颈组织中的表达依次显著升高, CXCL13 过表达可抑制宫颈癌细胞迁移。ROC 曲线分析结果显示, Survivin 联合 CXCL13 评估 CIN 病变程度的敏感性、特异性、曲线下面积较高, 提示 Survivin 联合 CXCL13 评估 CIN 病变程度的效能良好。

综上所述, Survivin、CXCL13 与 CIN 病变程度有关, 随着 CIN 病变程度升级 Survivin 蛋白阳性表达呈上升趋势、CXCL13 蛋白阳性表达呈下降趋势, 两者联合评估 CIN 病变程度效能良好。关于 Survivin、CXCL13 在 CIN 病变中的具体作用机制将作为笔者下一步研究重点。

参 考 文 献 :

- [1] van den HELDER R, STEENBERGEN R D M, van SPLUNTER A P, et al. HPV and DNA methylation testing in urine for cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer detection[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(10): 2061-2068.
- [2] SYKES P H, SIMCOCK B J, INNES C R, et al. Predicting regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women under 25 years[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2): 222.e1-222.e13.
- [3] CIAVATTINI A, DI GIUSEPPE J, MARCONI C, et al. Hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective observational multi-institutional study[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022, 159(3): 679-688.
- [4] YARANDI F, SHIRALI E, FEIZABAD E, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in non-16/18 high-risk human papilloma virus positive/cytology negative women: an alternative approach in poor resource areas[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2023, 62(2): 299-303.
- [5] HIDAYAT Y M, WAGEY F, SUARDI D, et al. Analysis of curcumin as a radiosensitizer in cancer therapy with serum survivin examination: randomised control trial[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(1): 139-143.
- [6] MARTÍNEZ-SIFUENTES M A, BASSOL-MAYAGOITIA S, NAVA-HERNÁNDEZ M P, et al. Survivin in breast cancer: a review[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2022, 26(9): 411-421.
- [7] 樊少蓓, 马冬, 张梦, 等. CXCL13、CXCR5 和 CD8 在子宫颈鳞状上皮组织中的表达及意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(5): 334-338.
- [8] GOUBET A G, LORDELLO L, ALVES COSTA SILVA C, et al. Escherichia coli-specific CXCL13-producing TFH are associated with clinical efficacy of neoadjuvant PD-1 blockade against muscle-invasive bladder cancer[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(10): 2280-2307.
- [9] 庄珩之, 李玮, 刘俊, 等. 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[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(18): 3514-3519.

- [10] FONSECA F V, CORDEIRO M V G, POZZA A C, et al. Cervical intraepithelial neoplasia: analyzing the disease present exclusively in the endocervical canal[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2022, 44(4): 385-390.
- [11] ERIKSEN D O, JENSEN P T, SCHROLL J B, et al. Human papillomavirus vaccination in women undergoing excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent risk of recurrence: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2022, 101(6): 597-607.
- [12] KUKIMOTO I, ONUKI M, YAMAMOTO K, et al. Regional differences in human papillomavirus type 52 prevalence among Japanese women with cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2022, 52(10): 1242-1247.
- [13] DOMRÖSE C M, WIELAND U, PILCH H, et al. Cervical intraepithelial neoplasia 3 (cervical intraepithelial neoplasia 3/ high-grade squamous intraepithelial lesion) in human papillomavirus-vaccinated women-results from a tertiary referral center[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2022, 26(2): 122-126.
- [14] 储小燕, 方洋, 黄欧平. Survivin 基因表达及其调控宫颈鳞状上皮增殖机制的研究[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(9): 1434-1437.
- [15] LIU H Q, WANG Y H, WANG L L, et al. P16INK4A and survivin: diagnostic and prognostic markers in cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous cell carcinoma[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 99(1): 44-49.
- [16] LIU B L, ZHANG Y Y, WANG D F, et al. Single-cell meta-analyses reveal responses of tumor-reactive CXCL13+ T cells to immune-checkpoint blockade[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(9): 1123-1136.
- [17] VEATCH J R, LEE S M, SHASHA C, et al. Neoantigen-specific CD4⁺ T cells in human melanoma have diverse differentiation states and correlate with CD8⁺ T cell, macrophage, and B cell function[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(4): 393-409.e9.
- [18] SCHALCK A, SAKELLARIOU-THOMPSON D, FORGET M A, et al. Single-cell sequencing reveals trajectory of tumor-infiltrating lymphocyte states in pancreatic cancer[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(10): 2330-2349.
- [19] WANG B H, WANG M N, AO D Y, et al. CXCL13-CXCR5 axis: regulation in inflammatory diseases and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(5): 188799.
- [20] MA D, FAN S B, HUA N, et al. Hypermethylation of single CpG dinucleotides at the promoter of CXCL13 gene promoting cell migration in cervical cancer[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2020, 20(5): 355-363.

(李科 编辑)

本文引用格式: 崔萍, 许波, 史玲. Survivin 联合 CXCL13 对宫颈上皮内瘤变病变程度的评估价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(18): 13-18.

Cite this article as: CUI P, XU B, SHI L. Value of survivin combined with CXCL13 in evaluating the grade of cervical intraepithelial neoplasia[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(18): 13-18.