

- TAEI M, et al. Astaxanthin supplementation impact on insulin resistance, lipid profile, blood pressure, and oxidative stress in polycystic ovary syndrome patients: a triple-blind randomized clinical trial [J]. Phytother Res, 2024, 38(1):321-330.
- [26] 乔杉杉, 王云峰, 赵莹莹, 等. 颈内动脉闭塞患者 71 例的 5 年随访分析 [J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(4):191-194.
- [27] CARLIN S, CUKER A, GATT A, et al. Anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism and portal vein thrombosis in cirrhosis: guidance from the SSC of the ISTH [J]. J Thromb Haemost, 2024, 22(9):2653-2669.
- [28] JHA V, XIONG B, KUMARI T, et al. A critical role for
- 短篇论著 •

ERO1 $\alpha$  in arterial thrombosis and ischemic stroke [J]. Circ Res, 2023, 132(11):e206-e222.

- [29] YE J, HUANG F, ZENG H, et al. Multi-omics and network pharmacology study reveals the effects of Dengzhan Shengmai capsule against neuroinflammatory injury and thrombosis induced by ischemic stroke [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 305:116092.
- [30] NICHOLLS S, LINCOFF A M, BAYS H E, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance [J]. Am Heart J, 2021, 235:104-112.

(收稿日期:2025-02-03 修回日期:2025-05-17)

## 甲状腺癌组织 Ki67、Survivin 蛋白表达对术后复发转移的预测价值\*

任 意, 王小龙, 万姗姗, 王玉文

黄骅市人民医院外一科, 河北沧州 061100

**摘要:** 目的 探究甲状腺癌组织 Ki67、存活蛋白(Survivin)蛋白表达对术后复发转移的预测价值。

**方法** 选取 2019 年 8 月至 2024 年 8 月该院收治并经病理学确诊的 60 例手术切除癌组织的甲状腺癌患者为观察组, 另选同期手术切除甲状腺良性病变组织 40 例为对照组。采用免疫组化和蛋白质印迹法检测 Ki67、Survivin 蛋白表达情况。分析比较 Ki67、Survivin 蛋白表达差异及与甲状腺癌病理表现、预后的关系。**结果** 观察组 Ki67、Survivin 蛋白表达阳性率及表达水平均高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。复发转移组患者 Ki67、Survivin 蛋白表达水平高于未复发转移组( $P < 0.05$ );  $Ki67 \geq 0.77$ 、 $Survivin \geq 2.42$  均是甲状腺癌术后复发转移的独立危险因素( $P < 0.05$ );  $Ki67 \geq 0.77$ 、 $Survivin \geq 2.42$  组 2 年生存率显著低于  $Ki67 < 0.77$ 、 $Survivin < 2.42$  组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 甲状腺癌组织中 Ki67、Survivin 蛋白表达阳性率及表达水平均升高, 并且与甲状腺癌预后相关。

**关键词:** 甲状腺癌; Ki67 蛋白; 存活蛋白; 复发转移; 病理特征; 肿瘤进展时间

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.020

**文章编号:** 1673-4130(2025)21-2676-05

**中图法分类号:** R736.1

**文献标志码:** A

甲状腺癌起源于甲状腺上皮细胞, 是头颈部常见肿瘤之一<sup>[1]</sup>。近年来, 甲状腺癌患病率逐年升高, 并且多发于肥胖女性, 具体病因尚未明确, 可能与致癌基因、压力过大、不合理饮食、负面情绪等有关<sup>[2-3]</sup>。甲状腺癌早期无明显症状, 触诊可发现肿块, 中期可能出现肿大结节, 结节早期可随吞咽动作移动, 后期肿块固定, 晚期因肿块增大, 压迫邻近气管、食管, 可导致呼吸、吞咽困难<sup>[4]</sup>。甲状腺癌治疗常以手术切除为主, 10 年生存率较高, 但部分患者会出现复发和转移<sup>[5]</sup>。Ki67 蛋白是一种核蛋白质, 有研究将其作为较敏感细胞增殖标志物, 其表达与肿瘤患者预后关系密切<sup>[6]</sup>。存活蛋白(Survivin)是凋亡抑制蛋白家族成员, 可抑制细胞凋亡、调节细胞周期, 在大多数恶性肿瘤组织中出现高表达, 在肿瘤诊断方面具有重要意

义<sup>[7]</sup>。本研究旨在探讨甲状腺癌组织 Ki67、Survivin 蛋白表达对术后复发转移预测价值及其与临床病理特征和肿瘤进展时间(TTP)的关系, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 8 月至 2024 年 8 月本院收治的 60 例手术切除癌组织的甲状腺癌患者作为观察组, 其中男 27 例, 女 33 例; 年龄 20~75 岁, 平均  $(43.75 \pm 10.54)$  岁; 体重指数  $43 \sim 82 \text{ kg/m}^2$ , 平均  $(63.45 \pm 7.53)$  岁; 乳头状癌 32 例, 滤泡癌 19 例, 髓样癌 9 例。另选同期行手术切除的甲状腺良性病变患者 40 例作为对照组, 男 20 例, 女 20 例, 年龄 20~76 岁, 平均  $(43.85 \pm 10.74)$  岁, 体重指数  $44 \sim 82$  岁, 平均  $(63.55 \pm 7.63) \text{ kg/m}^2$ ; 结节性甲状腺肿 21 例; 甲状腺滤泡型腺瘤 19 例。本研究经医学伦理委员会批

\* 基金项目: 沧州市科技计划自筹经费项目(213106142)。

准,所有患者及家属均知情同意。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准:(1)观察组符合《甲状腺癌的临床诊治》<sup>[8]</sup>中诊断标准并经病理学检查确诊,对照组符合《现代甲状腺疾病诊断与治疗》<sup>[9]</sup>中甲状腺良性结节诊断标准;(2)均行手术治疗后留取组织。排除标准:(1)存在严重心、肝、肾等脏器疾病并存在其他恶性肿瘤者;(2)既往有甲状腺手术史、甲状腺不完整者;(3)合并感染性、免疫性疾病和精神异常者。

### 1.3 方法

**1.3.1 免疫组化法检测 Ki67、Survivin 蛋白** 取观察组和对照组组织制成标本及本室正常甲状腺组织标本,10%甲醛固定,石蜡包埋,制作成 4 μm 厚切片,常规脱蜡至水,缓冲液清洗 2 次,每次 3 min,在 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 室温孵育 10 min,微波修复 15 min,冷却后用缓冲液清洗 2 次,每次 3 min,采用武汉博士德生产的 Ki67 一抗和 Survivin 一抗加入,分别稀释 1:100、1:50,在 4 °C 的冰箱过夜后加辣根过氧化物酶标记两步法抗小鼠兔检测试剂(赛博尔生物技术有限公司)显色,在镜下观察到黄色颗粒后使用苏木精复染,风干 10 min 后封片固定,扁桃体切片作为阳性对照,以磷酸盐缓冲盐溶液代替一抗作为阴性对照。

图像处理:采用显微镜和计算机图像分析系统测定光密度,检测 Ki67、Survivin 蛋白的表达情况,结果判定:Ki67 阳性信号位于细胞核、呈棕黄色粗大颗粒;Ki67 阴性细胞核呈蓝色,细胞质未着色;Survivin 阳性产物定位于细胞质内、呈深黄色或黄色的细小颗粒状,Survivin 阴性细胞核呈蓝色,细胞质未着色。采用 Olympus 生物显微镜和 IM50 图像采集系统于 400 倍镜下在每张切片上随机选取 10 个视野采集图片,每个视野各计数 100 个细胞,计算阳性细胞百分率。Ki67、Survivin 蛋白结果判定:(1)染色强度:0 分为无着色,1 分为淡黄色,2 分为棕黄色,3 分为棕褐色;(2)阳性细胞百分率:阳性<5%,0 分;5%~25%,1 分;>25%~50%,2 分;>50%~75%,3 分;>75%,4 分。将以上二者分值相乘,阴性为 0 分,弱阳性 1~2 分,中阳性 3~6 分,强阳性 6 分,阳性包括弱阳性、中阳性、强阳性(1 分及以上)<sup>[10]</sup>。

**1.3.2 蛋白质印迹法检测 Ki67、Survivin 蛋白表达水平** 取观察组、对照组组织制成标本及本室正常甲状腺组织标本,匀浆,提取单个细胞总蛋白,经蛋白定量和十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶电泳,电转至聚偏氟乙烯膜,然后加入 10% 的脱脂奶粉,封闭 2 h,依次加入一抗(细胞增殖核抗原 Ki67、Survivin),以 1:1 000 比例进行稀释后,用 β-actin 为内参,在 4 °C 下孵育过夜,洗膜加辣根过氧化物酶标记的二抗,1:500 比例稀释,室温孵育 2 h 后,采用电化学发光显影,凝胶成像系统分析条带强弱。

**1.4 观察指标** 分析比较两组患者 Ki67、Survivin 蛋白表达情况。对甲状腺癌患者随访 2 年,60 例患者因患者联系方式缺陷、住址变更、拒访等原因导致失访 5 例,剩余 55 例,复发转移 20(36.36%)例,记为复发转移组,未复发转移 35(63.64%)例,记为未复发转移组。记录复发转移和未复发转移情况并比较复发转移和未复发转移的临床病理特征,包括患者的性别、年龄、病灶特点、肿瘤最大径、临床分期、病理分型、Ki67、Survivin 蛋白表达水平等。复发组患者组织标本于复发确诊当天于复发部位处通过穿刺获取组织标本。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较行 t 检验;计数资料例数或百分率[n(%)]表示,组间比较行  $\chi^2$  检验。以病理学检查为金标准,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 Ki67、Survivin 蛋白预测术后复发转移的价值,采用 COX 回归分析甲状腺癌术后复发转移的影响因素及 Ki67、Survivin 表达及水平与 TTP 的关系。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结 果

**2.1 两组 Ki67、Survivin 蛋白表达情况比较** 观察组 Ki67、Survivin 蛋白表达阳性率及蛋白表达水平均高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1 及图 1。

表 1 两组 Ki67、Survivin 蛋白表达情况比较  
[n(%)或  $\bar{x} \pm s$ ]

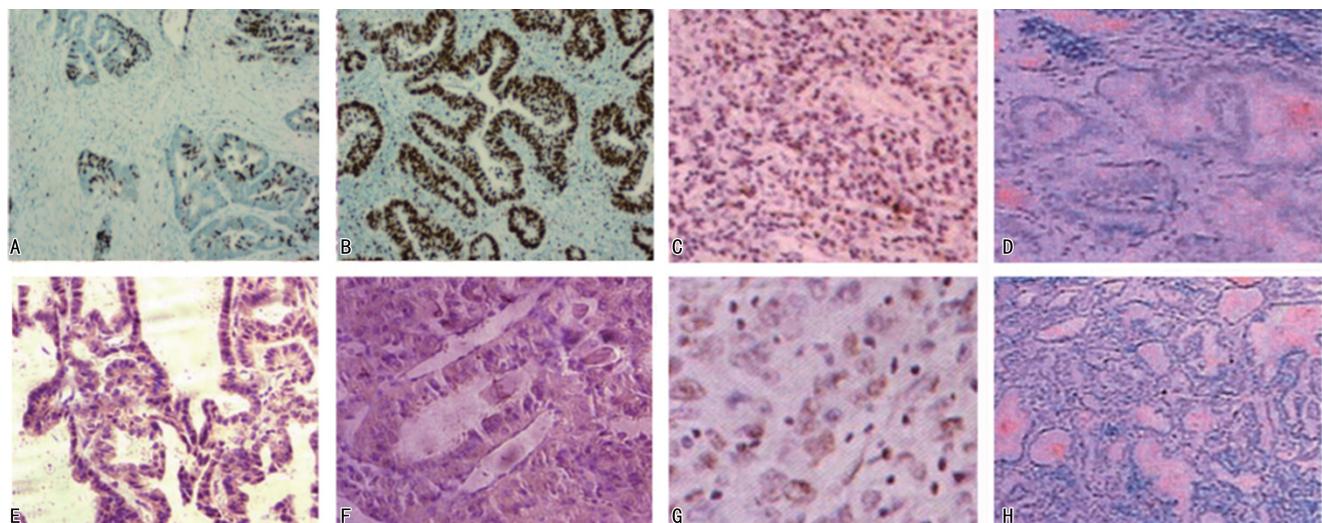
组别	n	阳性		表达水平	
		Ki67	Survivin	Ki67	Survivin
观察组	60	50(83.33)	53(88.33)	0.84±0.21	2.65±1.22
对照组	40	2(5.00)	3(7.50)	0.54±0.15	1.01±0.54
$\chi^2/t$		59.001	63.643	7.800	7.986
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

**2.2 未复发转移组与复发转移组患者癌组织中 Ki67、Survivin 蛋白表达情况** 复发转移组 Ki67、Survivin 蛋白表达水平高于未复发转移组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2、图 2。

表 2 复发转移组与未复发转移组 Ki67、Survivin 蛋白表达水平( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Ki67	Survivin
复发转移组	20	0.86±0.22	2.68±1.24
未复发转移组	35	0.65±0.15	1.26±0.84
t		4.202	5.056
P		<0.001	<0.001

**2.3 甲状腺癌术后复发转移的多因素 COX 回归分析** COX 回归分析结果显示, Ki67 ≥ 0.77、Survivin ≥ 2.42 均是甲状腺癌术后复发转移的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。



注: A 为甲状腺癌组织中 Ki67 呈阴性表达; B 为甲状腺癌组织中 Ki67 呈阳性表达; C 为甲状腺癌组织中 Survivin 呈阳性表达; D 为甲状腺癌组织中 Survivin 呈阴性表达; E 为甲状腺良性疾病组织中 Ki67 呈阴性表达; F 为甲状腺良性疾病组织中 Survivin 呈阴性表达; G 为正常甲状腺组织中 Ki67 阴性表达; H 为正常甲状腺组织中 Survivin 阴性表达。

图 1 不同甲状腺组织中 Ki67 和 Survivin 蛋白表达情况 ( $\times 100$ )

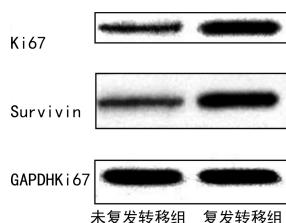


图 2 未复发转移组与复发转移组患者癌组织中 Ki67、Survivin 蛋白表达情况

**2.4** Ki67、Survivin 蛋白单独及联合预测术后复发转移的 ROC 曲线 Ki67、Survivin 蛋白及联合预测甲状腺癌复发转移的 AUC 分别为 0.767、0.819、0.896, 灵敏度分别为 82.5%、90.0%、92.5%, 特异度

分别为 70.0%、65.0%、70.0%。见表 4。

**2.5** Ki67、Survivin 蛋白表达水平与肿瘤进展时间的关系 Ki67 $\geq 0.77$ 、Survivin $\geq 2.42$  组 2 年生存率分别为 37.00% 和 18.00%, 均显著低于 Ki67 $<0.77$ 、Survivin $<2.42$  组 (60.00%、56.00%), 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 3、4。

表 3 甲状腺癌术后复发转移的多因素 COX 回归分析

指标	B	SE	Wald	P	HR	95%CI	
						下限	上限
Ki67	2.539	0.564	20.273	$<0.001$	12.667	4.194	38.252
Survivin	2.951	0.687	18.455	$<0.001$	19.133	4.977	73.551

表 4 Ki67、Survivin 蛋白单独及联合预测术后复发转移的 ROC 曲线

项目	AUC	SE	95%CI	P	cut-off 值	Youden 指数	灵敏度(%)	特异度(%)
Ki67	0.767	0.076	0.641~0.867	$<0.001$	0.77	0.525	82.5	70.0
Survivin	0.819	0.064	0.698~0.906	$<0.001$	2.42	0.550	90.0	65.0
联合	0.896	0.041	0.790~0.960	$<0.001$	—	0.857	92.5	70.0

注: — 表示无此项。

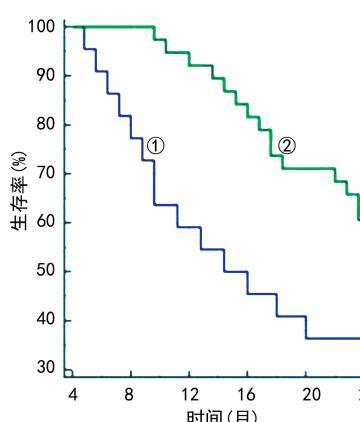


图 3 Ki67 蛋白表达水平与甲状腺癌 TTP 的关系

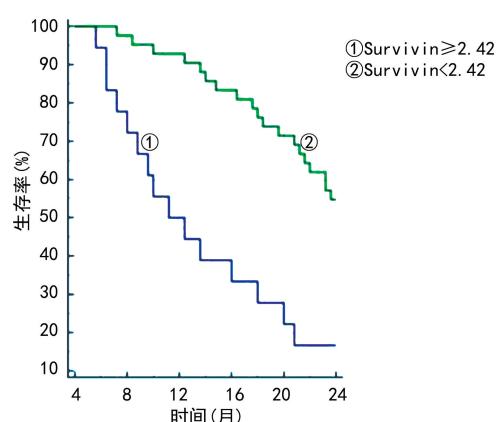


图 4 Survivin 蛋白表达水平与甲状腺癌 TTP 的关系

### 3 讨 论

甲状腺是人体内分泌系统的重要组成部分,具有分泌激素控制代谢平衡的作用,其所分泌甲状腺激素通过血液循环作用于全身组织与器官,参与能量代谢调控、个体生长发育进程及维持神经系统稳定等过程,在维持机体代谢平衡中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。甲状腺癌是一种由甲状腺发生恶性病变引起的肿瘤性疾病,据统计甲状腺癌占所有癌症的 0.5%,且近年发病率呈上升趋势<sup>[11]</sup>。目前临床治疗甲状腺癌常采用手术切除、放化疗、中医等进行综合治疗,具有一定效果,可在一定程度上缓解患者症状,但总体预后较差,患者治疗结束后一段时间内易复发转移<sup>[12-13]</sup>。

Ki67 蛋白是细胞增殖中不可缺少的一种核抗原蛋白,常作为肿瘤细胞增殖活性的可靠标志物,但该蛋白在维持细胞增殖活性中的机制尚不明确,Ki67 蛋白已被广泛用于肿瘤生物行为研究,用以判断肿瘤危害性,在对肿瘤良恶性判断中,其研究结论基本一致<sup>[14-15]</sup>。Ki67 表达水平与细胞增殖活跃程度显著相关,表达水平越高,表明细胞增殖越活跃,恶性度越高,越容易出现复发和转移,在肝癌、胃癌、乳腺癌的研究中,证实 Ki67 蛋白与肿瘤恶性程度呈正相关<sup>[16-17]</sup>。Survivin 蛋白是近年发现的一种新蛋白,属凋亡抑制蛋白家族新成员,共由 142 个氨基酸分子组成,分子量较小,具有肿瘤特异性,只表达于肿瘤和胚胎组织,可通过调控细胞周期对细胞增殖、凋亡产生影响,有研究表明,Survivin 蛋白在乳腺癌、甲状腺癌等癌组织中呈高表达,并且在发生淋巴转移和分期较高的患者中,阳性表达率较高<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,甲状腺癌组织 Ki67、Survivin 蛋白表达阳性率显著升高,Ki67、Survivin 蛋白水平显著上升,其阳性表达提示肿瘤侵袭性高,预后不良。本研究中,对甲状腺癌患者 24 个月随访结果显示,复发转移患者占比达 33.3%,复发转移率较高。有研究显示,乳腺癌患者中的 Ki67、Survivin 蛋白阳性表达率较高,在复发转移患者中,临床分期越高患者癌组织中 Ki67、Survivin 蛋白阳性表达率越高<sup>[19]</sup>。本研究对复发转移组和非复发转移组患者进行病理特征比较,结果显示,复发转移组患者 Ki67、Survivin 蛋白阳性表达水平高于非复发转移组,提示分期、Ki67、Survivin 蛋白阳性表达及水平与甲状腺癌患者的术后复发转移有关。本研究 ROC 曲线分析显示,联合检测对灵敏度、特异度提高无增益效果。本研究结果还显示,Ki67 $\geq 0.77$ 、Survivin $\geq 2.42$  组甲状腺癌患者生存率均显著低于 Ki67 $<0.77$ 、Survivin $<2.42$  组,与汤一冰等<sup>[20]</sup>结果与本研究一致。原因可能是 Ki67、Survivin 蛋白的高表达可增强肿瘤的侵袭能力,增强肿瘤增殖活性,促进患者疾病进展,缩短患者无病生存期,但由于本研究样本量较小、研究时间较短,结果难免存在一定偏倚。

综上所述,Ki67、Survivin 蛋白在甲状腺癌组织中的阳性表达率及表达水平均较高,二者对术后复发转移的预测价值较高,并且与临床病理特征关系密切。

### 参 考 文 献

- [1] BOUCAI L,ZAFEREO M,CABANILLAS M E. Thyroid cancer:a review[J]. JAMA,2024,331(5):425-435.
- [2] JIN Y, LIU M, SA R, et al. Mouse models of thyroid cancer:bridging pathogenesis and novel therapeutics[J]. Cancer Lett,2020,469:35-53.
- [3] FAGIN J A, KRISHNAMOORTHY G P, LANDA I. Pathogenesis of cancers derived from thyroid follicular cells[J]. Nat Rev Cancer,2023,23(9):631-650.
- [4] ARAQUE K A,GUBBI S,KLUBO-GWIEZDZINSKA J. Updates on the management of thyroid cancer[J]. Horm Metab Res,2020,52(8):562-577.
- [5] 杨旭辉,戴军,胡靖秋,等.甲状腺全切术对分化型甲状腺癌的治疗效果及对患者血清学指标及预后的影响[J].癌症进展,2020,18(14):1470-1473.
- [6] UCHIYAMA T,OHKIDO I,NAKASHIMA A,et al. Severe chronic kidney disease environment reduced calcium-sensing receptor expression in parathyroid glands of adenine-induced rats even without high phosphorus diet[J]. BMC Nephrol,2020,21(1):219.
- [7] FANG X L,CAO X P,XIAO J,et al. Overview of role of survivin in cancer: expression, regulation, functions, and its potential as a therapeutic target[J]. J Drug Target, 2024,32(3):223-240.
- [8] 葛明华.甲状腺癌的临床诊治[M].北京:军事医学科学出版社,2010:25-28.
- [9] 施秉银,马秀萍.现代甲状腺疾病诊断与治疗[M].西安:陕西科学技术出版社,1998:85-88.
- [10] STEC R,CIERNIAK S,LUBAS A,et al. Intensity of nuclear staining for Ki-67,p53 and survivin as a new prognostic factor in non-muscle invasive bladder cancer[J]. Pathol Oncol Res,2020,26(2):1211-1219.
- [11] NABHAN F,DEDHIA P H,RINGEL M D. Thyroid cancer,recent advances in diagnosis and therapy[J]. Int J Cancer,2021,149(5):984-992.
- [12] 岳璇弟,刘文亚,向玲,等.全腔镜甲状腺切除术治疗分化型甲状腺癌的效果及复发危险因素分析[J].解放军医药杂志,2021,33(6):30-34.
- [13] LAHA D,NILUBOL N,BOUFRAQECH M. New therapies for advanced thyroid cancer[J]. Front Endocrinol, 2020,11:82.
- [14] LA ROSA S. Diagnostic,prognostic, and predictive role of Ki67 proliferative index in neuroendocrine and endocrine neoplasms:past, present, and future[J]. Endocr Pathol, 2023,34(1):79-97.
- [15] LINDFORS H,IHRE LUNDGREN C,ZEDENIUS J,et al. The clinical significance of lymph node ratio and Ki-67 expression in papillary thyroid cancer[J]. World J Surg,

2021,45(7):2155-2164.

- [16] YANG X, NI H, LU Z, et al. Mesenchymal circulating tumor cells and Ki67: their mutual correlation and prognostic implications in hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1):10.
- [17] LI J, WANG A R, CHEN X D, et al. Ki67 for evaluating the prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncol Lett, 2022, 23(6):189.
- [18] WENG X, YANG YANG, CAI Y. Clinical significance of circulating tumor cells (CTCs) and survivin on predicting

prognosis in thyroid cancer patients [J]. Dis Markers, 2022, 2022:5188006.

- [19] JIN Q, LIN C, ZHU X, et al. (125)I seeds irradiation inhibits tumor growth and induces apoptosis by Ki-67, P21, survivin, livin and caspase-9 expression in lung carcinoma xenografts[J]. Radiat Oncol, 2020, 15(1):238.
- [20] 汤一冰, 王万铁. 甲状腺组织 CXCR4、Ki-67 表达与临床病理特征及预后的关系研究[J]. 数理医药学杂志, 2020, 33(3):317-320.

(收稿日期:2025-02-22 修回日期:2025-06-29)

• 短篇论著 •

## 血清 G-CSF、PDIA4、CALML5 表达水平与高危型 HPV 感染及宫颈病变的相关性研究

杨 峻<sup>1</sup>, 刘 扬<sup>1</sup>, 付晴晴<sup>2△</sup>

1. 武汉市洪山区妇幼保健院检验科, 湖北武汉 430070; 2. 湖北省妇幼保健院妇保科, 湖北武汉 430070

**摘要:**目的 分析粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、蛋白二硫化物异构酶家族 A(PDIA4)、类钙调蛋白 5(CALML5)在宫颈病变患者血清中的表达水平, 并探讨其与高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染的相关性。

**方法** 收集 2023 年 1 月至 2024 年 2 月武汉市洪山区妇幼保健院收治的 115 例宫颈病变患者作为观察组, 根据其病变程度分为宫颈上皮内瘤变(CIN)组( $n=72$ )和宫颈癌组( $n=43$ ), 根据是否感染高危型 HPV 分为感染组( $n=69$ )和非感染组( $n=46$ )。另选取同期体检健康的 115 例女性作为对照组。采用酶联免疫吸附试验和实时荧光定量 PCR( RT-qPCR )法分别检测血清 G-CSF、PDIA4、CALML5 的表达水平。采用 Spearman 法分析血清 G-CSF、PDIA4、CALML5 表达水平与高危型 HPV 感染的相关性, Logistic 回归分析患者感染高危型 HPV 的影响因素, 受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 G-CSF、PDIA4、CALML5 对患者感染高危型 HPV 的诊断价值。结果 对照组、CIN 组、宫颈癌组患者血清 G-CSF 和 PDIA4 mRNA 表达水平依次升高, CALML5 mRNA 表达水平依次降低, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。与非感染组相比, 感染组血清 G-CSF 和 PDIA4 mRNA 表达水平显著升高, CALML5 mRNA 表达水平则显著降低, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。宫颈病变患者血清 G-CSF 和 PDIA4 mRNA 表达水平与高危型 HPV 感染呈正相关( $P<0.05$ ), CALML5 mRNA 表达水平与高危型 HPV 感染呈负相关( $P<0.05$ ); 血清 G-CSF、PDIA4 和 CALML5 表达水平均是宫颈病变患者感染高危型 HPV 的影响因素( $P<0.05$ ); 血清 G-CSF、PDIA4、CALML5 单独及联合检测的曲线下面积(AUC)为 0.787、0.802、0.750、0.913, 联合检测优于三者单独检测( $Z=3.217, 3.047, 3.431$ , 均  $P<0.05$ )。结论 宫颈病变患者血清中 G-CSF 和 PDIA4 表达水平升高, CALML5 表达水平降低, 三者均与患者高危型 HPV 感染显著相关, 且联合对宫颈病变患者感染高危型 HPV 具有较高的诊断价值。

**关键词:**粒细胞集落刺激因子; 蛋白二硫化物异构酶家族 A; 类钙调蛋白 5; 宫颈病变; 高危型人乳头瘤病毒

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.021

文章编号:1673-4130(2025)21-2680-05

中图法分类号:R711.74

文献标志码:A

宫颈病变是宫颈部位可能发生的各种异常状况或疾病, 存在逐渐恶化并转变为宫颈癌的风险<sup>[1]</sup>。宫颈癌作为女性恶性肿瘤中的高发病种, 其发病率在全球范围内所有恶性肿瘤中仅次于乳腺癌<sup>[2]</sup>。高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染作为宫颈癌的主要致病因素, 与宫颈病变发生发展的关系密切<sup>[3]</sup>。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)作为一种关键的糖蛋白因子, 在生物体内能够激发中性粒细胞的增殖、成熟过程, 并促

进这些细胞从骨髓向外周血移动<sup>[4]</sup>。有研究表明, G-CSF 可作为早期诊断宫颈上皮内瘤变(CIN)和宫颈癌的血清学标志物<sup>[5]</sup>。蛋白二硫化物异构酶家族 A(PDIA4)作为一种重要的内质网(ER)蛋白质分子伴侣, 通过调节蛋白质的正确折叠来维护细胞内环境的稳定<sup>[6]</sup>。有研究表明, 在卵巢癌中, PDIA4 通过介导 miR-378a-3p 激活磷脂酰肌醇三激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)信号通路发挥重要调控作用。