

• 论 著 •

宫颈癌患者血清 TAP、TSGF、TFF3 水平及与肿瘤侵袭、凋亡的关系分析*

张娟,孟祥楠[△],王 锋

南京医科大学盐城临床医学院盐城市第三人民医院,江苏盐城 224000

摘要:**目的** 探究宫颈癌患者血清肿瘤异常蛋白(TAP)、恶性肿瘤生长因子(TSGF)、三叶因子 3(TFF3)水平及与肿瘤侵袭、凋亡的关系。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月该院收治的 76 例宫颈癌患者作为癌症组,另选取同期 76 例宫颈癌前病变患者作为癌前病变组。比较血清指标[TAP、TSGF、TFF3、肿瘤抗原-4(TA4)]水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TAP、TSGF、TFF3 水平对宫颈癌的诊断价值。比较两组肿瘤侵袭、凋亡相关基因[基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)、B 淋巴细胞瘤-2(bcl-2)基因]表达;分析宫颈癌患者血清指标与肿瘤侵袭、凋亡相关基因、临床病理特征之间的关系。**结果** 协方差分析校正年龄、性别后,Ⅲ期宫颈癌患者 TAP、TSGF 和 TFF3 水平高于Ⅱ期和Ⅰ期宫颈癌患者($P<0.05$),肿瘤低分化、有淋巴结转移的宫颈癌患者 TAP、TSGF 和 TFF3 水平高于肿瘤高分化和无淋巴结转移宫颈癌患者($P<0.05$)。癌症组血清 TAP、TSGF、TFF3 和 TA4 水平均高于癌前病变组($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,血清 TAP、TSGF、TFF3 水平分别与 TA4 水平呈正相关($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 TAP、TSGF、TFF3 水平联合诊断宫颈癌的曲线下面积较大,具有良好的诊断价值。癌症组癌组织中 Caspase-3 基因表达水平低于癌前病变组($P<0.05$),MMP-9 和 bcl-2 基因表达水平均高于癌前病变组($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,血清 TAP、TSGF、TFF3 水平分别与癌组织 Caspase-3 基因表达水平呈负相关($P<0.05$),与 MMP-9、bcl-2 基因表达水平呈正相关($P<0.05$)。**结论** 宫颈癌患者血清 TAP、TSGF、TFF3 水平异常升高,且其水平变化可能与肿瘤侵袭、凋亡有关。

关键词:宫颈癌; 肿瘤异常蛋白; 恶性肿瘤生长因子; 三叶因子 3; 侵袭; 凋亡

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.01.013 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2026)01-0072-06 **文献标志码:**A

Levels of serum TAP, TSGF and TFF3, and their relationship with tumor invasion and apoptosis in patients with cervical cancer*

ZHANG Juan, MENG Xiangnan[△], WANG Feng

Yancheng School of Clinical Medicine, Nanjing Medical University, Yancheng Third People's Hospital, Yancheng, Jiangsu 224000, China

Abstract:**Objective** To study levels of serum tumor abnormal protein (TAP), malignant tumor growth factor (TSGF) and trefoil factor 3 (TFF3), and their relationship with tumor invasion and apoptosis in patients with cervical cancer. **Methods** A total of 76 cervical cancer patients admitted to the hospital from January 2021 to December 2022 were selected as the cancer group, and another 76 cervical precancerous lesions patients from the same period were selected as the precancerous lesion group. The levels of serum indexes [TAP, TSGF, TFF3, tumor antigen-4 (TA4)] were compared between the two groups, and the diagnostic value of serum levels of TAP, TSGF, and TFF3 for cervical cancer was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curve. The expression of tumor invasion and apoptosis-related genes [matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), cysteinyl aspartate specific proteinase-3 (Caspase-3), B-lymphoblastoma-2 (bcl-2)] was compared between the two groups. The relationship between serum indexes and tumor invasion/apoptosis-related genes, clinicopathological characteristics was analyzed. **Results** After adjusting for age and gender, the levels of TAP, TSGF, and TFF3 in stage Ⅲ patients with cervical cancer were higher than those in stage Ⅱ and stage Ⅰ patients with cervical cancer ($P<0.05$). The levels of TAP, TSGF, and TFF3 in cervical cancer pa-

* 基金项目:盐城市卫生健康项目基金(YK2019101)。
作者简介:张娟,女,主治医师,主要从事妇科肿瘤方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:861957516@qq.com。

tients with poorly differentiated tumors and lymph node metastasis were higher than those in cervical cancer patients with well differentiated tumors and no lymph node metastasis ($P<0.05$). The levels of serum TAP, TSGF, TFF3 and TA4 in cancer group were higher than those in precancerous lesion group ($P<0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that levels of serum TAP, TSGF and TFF3 were positively correlated with TA4 level ($P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve of TAP combined with TSGF and TFF3 in the diagnosis of cervical cancer was great, showing good diagnostic value. The expression level of Caspase-3 gene in cancer group was lower than that in precancerous lesion group ($P<0.05$), while expression levels of MMP-9 and bcl-2 genes were higher than those in precancerous lesion group ($P<0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that levels of serum TAP, TSGF and TFF3 were negatively correlated with expression level of Caspase-3 gene ($P<0.05$), and were positively correlated with expression levels of MMP-9 and bcl-2 genes ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum TAP, TSGF and TFF3 are abnormally increased in patients with cervical cancer, and their changes may be correlated with tumor invasion and apoptosis.

Key words: cervical cancer; tumor abnormal protein; malignant tumor growth factor; trefoil factor 3; invasion; apoptosis

宫颈癌是全球女性常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率在妇科恶性肿瘤中位居前列^[1-2]。尽管近年来随着宫颈癌筛查技术和疫苗的普及,其发病率有所下降,但晚期或侵袭性宫颈癌患者治疗与预后评估仍面临诸多挑战。因此,寻找新的生物标志物以早期诊断和评估宫颈癌的恶性程度具有重要临床意义。有研究表明,肿瘤的发生、发展及转移与其微环境中的多种分子异常密切相关,其中肿瘤标志物的变化在反映肿瘤生物学行为方面具有重要意义^[3]。肿瘤相关蛋白(TAP)是一类在肿瘤细胞异常代谢过程中产生的糖蛋白类物质,在多种恶性肿瘤中表达上调^[4]。肿瘤特异性生长因子(TSGF)是肿瘤细胞分泌的可溶性因子之一,能够促进肿瘤血管生成和细胞增殖,是评价肿瘤生长活性的潜在指标^[5]。转化生长因子家族成员 TFF3 作为一种黏液相关的多肽,近年来被发现与多种恶性肿瘤的发生、迁移及凋亡抵抗密切相关,但其在宫颈癌中的表达及作用机制尚未完全明确^[6-7]。肿瘤恶性生物学行为调控因子,如含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和 B 淋巴细胞瘤-2(bcl-2)基因,因其活性状态通常用于评估细胞凋亡水平,所以通常作为恶性肿瘤的指示因子。基于此,为进一步分析相关指标在宫颈癌发生发展中的作用,为宫颈癌的早期诊断、疗效评估及靶向治疗提供新的思路,本研究通过探究血清 TAP、TSGF、TFF3 水平与肿瘤侵袭、凋亡的关系,进一步挖掘其对宫颈癌的提示作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月本院收治的 76 例宫颈癌患者作为癌症组,另选取同期 76 例宫颈癌前病变患者作为癌前病变组。癌症组年

龄 30~80 岁,平均(57.49 ± 9.04)岁;已婚 72 例,未婚 4 例;孕 0~6 次,平均(2.91 ± 1.02)次。癌前病变组年龄 30~80 岁,平均(58.32 ± 7.26)岁;已婚 70 例,未婚 6 例;孕 0~6 次,平均(2.98 ± 1.03)次。本研究经本院伦理委员会审批通过,伦理批号(202101-YCSY-003),患者及家属知情同意。

纳入标准:(1)所有患者均经宫颈筛查显示异常,且为首次发病;(2)癌症组符合宫颈癌相关标准^[8],且经手术确诊;(3)癌前病变组经病理确诊为癌前病变;(4)各项检查前 3 d 未使用阴道置药、阴道冲洗,且无性生活;(5)年龄>18 岁。

排除标准:(1)重要脏器功能存在严重不全;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并急性炎症;(4)妊娠期女性;(5)免疫性疾病;(6)临床资料不完善。

1.2 方法 于入院后采集研究对象空腹肘静脉血 5 mL,静置凝血,以 3 000 r/min 转速 10 cm 半径离心 10 min,取上清液置于一 70 ℃ 环境保存待检。

血清指标检查:采用酶联免疫吸附试验(试剂盒均购自上海臻科生物科技有限公司,规格为 48T;本研究检测时设置了空白阴性对照和阳性对照,保证了实验结果的可靠性,批内变异系数为 5%~8%,批间变异系数为 10%~15%)检测患者 TSGF 和 TFF3 水平;采用计算机 TAP 检测系统进行观察和检测 TAP 聚物面积;采用放射免疫分析法测定患者肿瘤抗原-4(TA4)水平。

肿瘤侵袭能力调控因子检查:采用实时荧光定量 PCR(qPCR)检测患者宫颈组织中含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和 B 淋巴细胞瘤-2(bcl-2)基因表达水平;本研究选用的引物序列均与美国国家生物技术信息中心(NCBI)中的序列相匹配^[9]。使用无菌棉签于患者

宫颈口逆时针刮取采样 3 次,每次间隔 10 s,将样本加入液氮迅速研磨粉碎并加入 1 mL Trizol,后转入离心管中,并使用电动组织匀浆器充分匀浆;将离心管置于 4 ℃ 12 000 r/min 转速下离心 5 min,取上清液,按 200 mL 氯仿/1 mL 上清液剂量加入氯仿,采用常规 Trizol 法抽提总 RNA。使用逆转录试剂盒将其转录为 cDNA,并以此为模板采用 SYBR Green 荧光染料法进行 qPCR。其中,Caspase-3 基因检测的反应条件为 30 ℃ 预热 10 min,42 ℃ 预变性 30 min,99 ℃ 循环 5 min,5 ℃ 冷却 5 min,72 ℃ 退火延伸 10 min,35 个循环,正向引物(5′-3′)为 TCCAGGCCGTAT-AGATCCTFFTACA,反向引物(5′-3′)为 TC-CAGGGCCGTATAGATATGGTACA,内参为 β-actin,其正向引物(5′-3′)为 GTGCTATGTT-GCTCTAGACTTCG,反向引物(5′-3′)为 ATGC-CACAGGATTCCATACC。MMP-9 基因检测的反应条件为 95 ℃ 预变性 5 min,95 ℃ 循环 10 s,59 ℃ 退火 20 s,72 ℃ 延伸 20 s,45 个循环,最后 72 ℃ 再延伸 3 min,正向引物(5′-3′)为 TCTATGGTCCTCGC-CCTGAA,反向引物(5′-3′)为 CATCGGTCCAC-CGGACTCAAA,内参为 GAPDH,其正向引物(5′-3′)为 AACGGATTTGGTCGTATTGGG,反向引物(5′-3′)为 CCTGGAAGATGGTGATGGGAT。bcl-2 基因检测的反应条件为 95 ℃ 预变性 30 s,95 ℃ 变性 5 s,60 ℃ 退火延伸 35 s,一共 40 个循环,正向引物(5′-3′)为 TGTGTGTGGAGAGCGTCAAC,反向引物(5′-3′)为 TCTTCAGAGACAGCCAGGAGA,内参为 GAPDH,其正向引物(5′-3′)为 CCAAG-GCTGTGGGCAAGGT,反向引物(5′-3′)为 GGAGGAGTGGGTGTCGCTGT,基因相对表达量计算公式为 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 。

1.3 观察指标 (1)比较不同临床分期、分化程度、

淋巴结转移患者血清指标(TAP、TSGF、TFF3)水平;(2)比较癌症组和癌前病变组患者血清指标(TAP、TSGF、TFF3、TA4)水平;(3)采用 Pearson 相关性分析血清 TAP、TSGF、TFF3 水平与 TA4 水平之间的相关性;(4)采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TAP、TSGF、TFF3 水平对宫颈肿瘤良恶性的诊断价值;(5)比较癌症组和癌前病变组患者肿瘤侵袭能力调控因子(Caspase-3、MMP-9、bcl-2)基因表达水平;(6)采用 Pearson 相关性分析宫颈癌患者血清指标与肿瘤侵袭能力调控因子之间的相关性。

1.4 随访 自患者入组之日开始随访,随访方式为经门诊或电话随访,随访截至 2023 年 12 月,所有患者均随访 1 年,随访记录患者的生存状态,包括生存、死亡、复发等,统计患者的生存率。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计学软件处理数据,计量资料(TAP、TSGF、TFF3 等)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验比较两组间差异,采用单因素方差分析比较多组间差异,协方差分析校正组间年龄、性别差异;采用 Pearson 相关性分析血清指标和肿瘤侵袭能力调控因子之间的相关性;采用 ROC 曲线确定血清指标对宫颈肿瘤良恶性的诊断价值,采用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 癌症组临床病理特征 协方差分析校正年龄、性别后,Ⅲ期宫颈癌患者 TAP、TSGF 和 TFF3 水平高于Ⅱ期和Ⅰ期宫颈癌患者($P < 0.05$),肿瘤低分化、有淋巴结转移宫颈癌患者 TAP、TSGF 和 TFF3 水平高于肿瘤高分化和无淋巴结转移宫颈癌患者($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清指标比较 癌症组血清 TAP、TSGF、TFF3 和 TA4 水平均高于癌前病变组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 癌症组临床病理特征($\bar{x} \pm s$)

临床特征	<i>n</i>	TAP(μm^2)	TSGF(U/mL)	TFF3($\mu\text{g/L}$)
临床分期				
Ⅰ期	39	123.37±9.56	75.12±13.45	60.12±5.05
Ⅱ期	25	134.06±10.02 [*]	89.03±14.28 [*]	70.36±5.62 [*]
Ⅲ期	12	161.95±10.97 ^{*#Δ}	107.03±15.15 ^{*#Δ}	81.55±4.93 ^{*#Δ}
分化程度				
低分化	17	141.08±11.21	94.00±11.06	71.20±5.42
中、高分化	59	125.36±10.08 ^{*Δ}	74.41±12.79 ^{*Δ}	63.25±5.53 ^{*Δ}
淋巴结转移				
有	36	149.23±11.01	104.37±11.32	78.01±5.01
无	40	121.12±10.56 ^{*Δ}	70.85±14.85 ^{*Δ}	58.98±4.97 ^{*Δ}

注:临床分期中,与Ⅰ期比较,^{*} $P < 0.05$,与Ⅱ期比较,[#] $P < 0.05$;分化程度中,与低分化患者比较,^{*} $P < 0.05$;淋巴结转移中,与有淋巴结转移患者比较,^{*} $P < 0.05$;校正后组间比较,^Δ $P < 0.05$,采用协方差分析,协变量为性别、年龄。

2.3 血清 TAP、TSGF、TFF3 水平与 TA4 水平之间的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,血清 TAP ($r=0.562, 95\%CI: 0.428\sim 0.689$)、TSGF ($r=0.601, 95\%CI: 0.517\sim 0.712$)、TFF3 ($r=0.597, 95\%CI: 0.423\sim 0.697$)水平与 TA4 水平均呈正相关 ($P<0.05$)。

表 2 血清指标水平($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TAP(μm^2)	TSGF(U/mL)	TFF3($\mu\text{g/L}$)	TA4($\mu\text{U/mL}$)
癌症组	76	135.29 $\pm$ 10.43	86.78 $\pm$ 15.96	68.27 $\pm$ 5.26	36.87 $\pm$ 3.06
癌前病变组	76	116.74 $\pm$ 9.82	72.05 $\pm$ 11.83	58.04 $\pm$ 5.12	9.53 $\pm$ 1.02
<i>t</i>		11.289	6.464	12.15	73.893
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 血清 TAP、TSGF、TFF3 水平对宫颈肿瘤良恶性的诊断价值

指标	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	截断值	<i>P</i>
TAP	0.791	0.845~0.945	84.21	88.16	0.724	125.358 μm^2	<0.001
TSGF	0.683	0.711~0.847	68.42	76.32	0.447	77.668 U/mL	<0.001
TFF3	0.833	0.851~0.949	92.11	75.00	0.671	61.229 $\mu\text{g/L}$	<0.001
联合	0.974	0.955~0.994	69.10	88.20	0.573	—	<0.001

注:—表示无数据。

2.5 肿瘤侵袭能力调控因子 癌症组宫颈组织中 Caspase-3 基因表达水平低于癌前病变组 ($P<0.05$), MMP-9 和 bcl-2 基因表达水平均高于癌前病变组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 肿瘤侵袭能力调控因子水平($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Caspase-3 mRNA	MMP-9 mRNA	bcl-2 mRNA
癌症组	76	0.11 $\pm$ 0.02	0.96 $\pm$ 0.07	0.73 $\pm$ 0.05
癌前病变组	76	0.31 $\pm$ 0.04	0.52 $\pm$ 0.06	0.12 $\pm$ 0.03
<i>t</i>		38.987	41.605	91.2
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.6 血清指标和肿瘤侵袭能力调控因子之间的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,血清 TAP、TSGF、TFF3 水平与宫颈组织中 Caspase-3 基因表达水平均呈负相关 ($P<0.05$),与 MMP-9 和 bcl-2 基因表达水平均呈正相关 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 血清指标和肿瘤侵袭能力调控因子之间的相关性(*r*)

变量	TAP	TSGF	TFF3
Caspase-3	-0.672	-0.465	-0.651
MMP-9	0.639	0.500	0.675
bcl-2	0.541	0.409	0.559

2.7 随访结果 76 例患者随访 1 年后,生存率为 93.42%,无进展生存率为 89.47%。

2.4 血清 TAP、TSGF、TFF3 水平对宫颈癌的诊断价值 采用 Logistic 回归建模,得到最佳预测值,代入 ROC 曲线分析联合诊断的价值,联合检测为加权整合,结果显示,血清 TAP、TSGF、TFF3 水平联合诊断宫颈癌的曲线下面积(AUC)较大,具有良好的诊断价值。见表 3。

3 讨论

宫颈癌的侵袭和转移是一个多步骤、多因子参与的复杂过程,涉及肿瘤细胞微环境重塑、糖代谢异常等机制^[10]。关于宫颈癌的发病相关因素较多且复杂,包括年龄、吸烟状况和性行为等,是多个高危因素共同作用的结果,且具有发病周期长、癌前病变期可逆转等特点^[11]。探索驱动这一过程的关键分子,对揭示宫颈癌恶性进展的生物学本质具有重要意义。因此,本研究旨在探讨宫颈癌患者 TAP、TSGF、TFF3 水平变化,分析其与宫颈癌肿瘤侵袭能力的关系,为宫颈癌的早期诊断、病情监测、疗效评估及预后预测提供新的血清学标志物组合。

本研究结果显示,癌症组血清 TAP、TSGF、TFF3 和 TA4 水平均高于癌前病变组。Pearson 相关性分析结果显示,血清 TAP、TSGF、TFF3 水平与 TA4 水平呈正相关,提示血清 TAP、TSGF、TFF3、TA4 等肿瘤相关因子可能共同参与调控宫颈癌的发生、发展。分析其原因,首先,TAP 主要反映肿瘤细胞糖类代谢异常及膜结构改变,其水平升高通常与细胞增殖活跃、核糖体功能亢进密切相关^[12]。TSGF 与肿瘤血管生成密切相关,其水平在癌前病变或早期肿瘤阶段可能因缺氧诱导因子激活而升高。TA4 作为细胞凋亡调控相关指标,其水平变化可提示细胞凋亡水平的降低。当 TAP 水平升高时,表明肿瘤细胞处于高度代谢活跃状态,伴随抗凋亡机制的增强,当 TAP 水平升高时,可能表明肿瘤细胞处于高度代谢活跃状

态,伴随抗凋亡机制的增强^[13]。TSGF 可刺激肿瘤血管生成和细胞生长的生物活性因子,在多种肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[5]。TFF3 作为肠道黏液相关的三叶因子,可通过调节信号通路,抑制 caspase-3 等关键凋亡因子的活性,从而减少细胞凋亡,促进细胞存活^[14]。分析本研究结果,血清 TAP、TSGF 与 TFF3 三者可能共同形成“糖代谢-血管生成-上皮重塑”的恶性循环,在宫颈癌的发生发展中发挥作用,但其具体机制尚不明确,有待进一步深入分析验证。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 TAP、TSGF、TFF3 水平联合诊断宫颈癌的 AUC 为 0.974,高于既往研究中单一人乳头瘤病毒(HPV)筛查的 AUC (0.867)^[15]。分析其原因,可能是由于血清 HPV 筛查不能直接反映宿主细胞的代谢异常或恶性转化趋势,仅提示病毒感染状态。而 TAP 可反映肿瘤细胞代谢重编程及糖类异常表达,TSGF 可反映肿瘤血管生成和细胞增殖活性,TFF3 可反映肿瘤细胞的迁移性和抗凋亡能力。三者联合检测是从不同的生物学维度反映肿瘤的行为特征,通过整合多种分子信息来覆盖宫颈癌的肿瘤侵袭全过程,可弥补单一检测的局限性,从而提高诊断价值。既往研究结果显示,血清 TAP、TSGF、TFF3 均在宫颈癌诊断中具有较好的应用价值^[16-17]。本研究结果与其类似,进一步说明联合检测血清 TAP、TSGF、TFF3 水平对宫颈癌病变情况具有良好诊断价值。

本研究结果显示,癌症组肿瘤中 Caspase-3 基因表达水平低于癌前病变组,MMP-9 和 bcl-2 基因表达水平高于癌前病变组。提示宫颈癌患者癌组织中肿瘤侵袭、凋亡相关基因表达水平与癌前病变患者存在差异。这可能是由于 Caspase-3 是细胞凋亡过程中最主要的终末剪切酶,细胞质中的 Caspase-3 主要以非活化酶原的形式存在,能够活化和介导蛋白酶的凋亡过程,诱导细胞凋亡;bcl-2 是一类具有代表性的抗凋亡蛋白,能够通过线粒体途径抑制细胞凋亡;MMP-9 能够降解细胞外基质,促进肿瘤浸润和转移^[18-19]。恶性肿瘤细胞活化程度、侵袭性和浸润性均强于正常细胞,因此前者 Caspase-3 基因表达水平更低,MMP-9 和 bcl-2 基因表达水平更高。

Pearson 相关性分析结果显示,血清 TAP、TSGF、TFF3 水平与宫颈组织 Caspase-3 基因表达水平呈负相关,与 MMP-9 及 bcl-2 基因表达水平呈正相关,提示宫颈癌患者血清 TAP、TSGF、TFF3 水平和宫颈组织 Caspase-3、MMP-9 及 bcl-2 基因表达水平关系密切。本研究结果显示,宫颈癌患者临床分期越高,TAP、TSGF 和 TFF3 水平就越高,且肿瘤低分化、有淋巴结转移宫颈癌患者 TAP、TSGF 和 TFF3 水平高于肿瘤高分化和无淋巴结转移宫颈癌患者,提示宫颈癌患者肿瘤恶性程度越大,临床血清指标

TAP、TSGF 和 TFF3 水平越高。分析其原因,可能是因为 TAP、TSGF 和 TFF3 参与调控凋亡信号通路,调节促凋亡因子 Caspase-3 和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达;同时,这些标志物还可能参与调节 MMP-9 的表达,增强肿瘤的侵袭转移能力。既往研究结果显示,血清 TFF3 在宫颈癌诊断和预后评估中具有较高的临床价值,血清 TSGF 检测有助于宫颈癌患者的早期诊断、病情监测和预后评估^[20],进一步证实了血清 TAP、TSGF 和 TFF3 水平对宫颈癌的诊断价值,但三者参与调控宫颈癌恶性生物学行为的机制尚不明确,有待后期进一步深入分析。

综上所述,宫颈癌患者血清 TAP、TSGF、TFF3 水平异常升高,且其水平变化与肿瘤侵袭、凋亡有关。且本研究中标志物检测均可通过常规生化或免疫学平台检测,适合基层实验室,本研究结果为多标志物联合检测提供了循证医学证据,可在基层医院推广便捷化检测技术。但因本研究仅初步探究了血清 TAP、TSGF、TFF3 水平对肿瘤生物学行为的提示情况,并未深入探讨它们与如何影响肿瘤微环境、细胞信号传导路径、细胞周期调控或凋亡等相关的分子机制,如 TSGF 单独诊断效能较低(AUC=0.683),可能与肿瘤异质性、检测窗口期或研究样本有关,需多中心验证以排除地域偏倚,后期会考虑多种因素,在治疗周期多个时间点进行检测,且本研究中未进行体外实验验证血清标志物水平升高是否直接驱动肿瘤细胞的侵袭行为,后续需进一步加强研究,以提高早期宫颈癌的诊断率和探究它们对患者治疗反应及预后的评估价值。

参考文献

- [1] MAYADEV J S, KE G, MAHANTSHETTY U, et al. Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2022, 32(3): 436-445.
- [2] 赵芳, 马德勇, 王婷婷, 等. 宫颈液基细胞学 p16 及其联合高危 HPV 检测在宫颈癌和癌前病变筛查中的诊断价值[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(4): 390-394.
- [3] JHA A K, MITHUN S, SHERKHANE U B, et al. Systematic review and meta-analysis of prediction models used in cervical cancer[J]. Artif Intell Med, 2023, 139: 102549.
- [4] 王亚通, 许丹, 刘文旺, 等. TAP 与 HPV E6/E7、TCT 联合应用在不同年龄段宫颈癌筛查中的价值及与组织病理学诊断的一致性[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(13): 1644-1647.
- [5] NAIR B, KURIAKOSE A, BABY B, et al. Tumor-specific growth factor (TSGF): a futuristic tumor biomarker in early diagnosis of cancer[J]. Adv Pharm Bull, 2023, 13(3): 483-488.
- [6] ŠEŠELJA K, BAZINA I, VRECL M, et al. Tff3 deficiency

- protects against hepatic fat accumulation after prolonged high-fat diet[J]. *Life*, 2022, 12(8):1288.
 - [7] TURAN H, VITALE S G, KAHRAMANOGU I, et al. Diagnostic and prognostic role of TFF3, Romo-1, NF- κ B and SFRP4 as biomarkers for endometrial and ovarian cancers: a prospective observational translational study [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 306(6):2105-2114.
 - [8] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫颈癌诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6):474-489.
 - [9] BUCHMANN J P, HOLMES E C. Collecting and managing taxonomic data with NCBI-taxonomist[J]. *Bioinformatics*, 2021, 36(22/23):5548-5550.
 - [10] 刘晶慧, 陈艳, 宋菁林, 等. RTSWE 联合 HPV 分型检测对宫颈癌及癌前病变的筛查价值[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(12):2848-2852.
 - [11] 方娟, 张远远, 王燕, 等. 芝麻素通过 PI3K/AKT 途径对宫颈癌细胞增殖、凋亡和迁移的影响[J]. *河北医药*, 2023, 45(1):26-29.
 - [12] 覃小敏, 邢辉, 李琳, 等. 血清 TAP, bFGF 及 CDCA5 在老年宫颈癌患者中表达水平及其与预后的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(12):2893-2896.
 - [13] 黄东静. 外周血肿瘤异常蛋白联合鳞状细胞癌抗原及薄层液基细胞学检查在宫颈癌筛查中的应用[J]. *川北医学院学报*, 2021, 36(12):1565-1568.
 - [14] PANDEY V, ZHANG X, POH H M, et al. Monomerization of homodimeric trefoil factor 3 (TFF3) by an amino nitrile compound inhibits TFF3-dependent cancer cell survival[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2022, 5(9):761-773.
 - [15] 李瑛. 肿瘤标志物联合 TCT 与 HPV DNA 检测在宫颈癌及癌前病变中的临床意义[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(1):92-93.
 - [16] MENG X, QIU Y, WANG H. Significance of magnetic resonance imaging combining with detection of serum HE4, TSGF, and CD105 levels in diagnosis and treatment of moderate to advanced cervical cancer [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022:2090654.
 - [17] YANG J, LIU W, YAN Z, et al. Polymorphisms in transporter associated with antigen presenting are associated with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in a Chinese Han population[J]. *HLA*, 2021, 98(1):23-36.
 - [18] 杨红玉, 郭婧, 宋海萍, 等. 早期宫颈癌患者血清 HMGB1、TLR4 和 RAGE4 水平对肿瘤恶性生物学行为的指向性研究[J]. *河北医药*, 2024, 46(4):506-510.
 - [19] 李和丽, 梁殿迅, 王秋宇, 等. miR-21 靶向调节 TIMP3/MMP9 信号通路对宫颈癌细胞增殖、凋亡和迁移的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(23):5800-5804.
 - [20] 余晓辉, 周阳春. SCCA、TSGF 和 CA125 在宫颈癌患者血清中的表达水平及其与宫颈癌分期的相关性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(9):1131-1134.
 - (收稿日期:2025-06-02 修回日期:2025-09-11)
-
- (上接第 71 页)
- GPX4 signalling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 967:176402.
 - [12] 段鹏, 郭秦乐, 刘利, 等. dl-3-正丁基苯酚对脑损伤大鼠的神经保护作用的实验研究[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(11):2024-2031.
 - [13] STEIN D, BRODERICK M. Management of head trauma [J]. *Surg Clin North Am*, 2024, 104(2):325-341.
 - [14] PARK S H, BAEK S I, YUN J, et al. IRAK4 as a molecular target in the amelioration of innate immunity-related endotoxic shock and acute liver injury by chlorogenic acid [J]. *J Immunol*, 2015, 194(3):1122-1130.
 - [15] ZHAO T, ZHANG X, CUI X, et al. Inhibiting the IRAK4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway can reduce pyroptosis in hippocampal neurons and seizure episodes in epilepsy[J]. *Exp Neurol*, 2024, 377:114794.
 - [16] FANG R, ZHAO N N, ZENG K X, et al. MicroRNA-544 inhibits inflammatory response and cell apoptosis after cerebral ischemia reperfusion by targeting IRAK4 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(17):5605-5613.
 - [17] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4):266-282.
 - [18] GAO Y, ZHANG H, WANG J, et al. Annexin A5 ameliorates traumatic brain injury-induced neuroinflammation and neuronal ferroptosis by modulating the NF- κ B/HMGB1 and Nrf2/HO-1 pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114:109619.
 - [19] ZHI S M, CUI Y, LIU Y, et al. Paeoniflorin suppresses ferroptosis after traumatic brain injury by antagonizing P53 acetylation[J]. *Phytomedicine*, 2024, 133:155940.
 - [20] LIU T, ZHANG Y, LIU X, et al. Fortunellin attenuates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting inflammation and ferroptosis via the TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Histol Histopathol*, 2024, 40(7):18841.
 - [21] ABDUL MUNEER P M. Nrf2 as a potential therapeutic target for traumatic brain injury[J]. *J Integr Neurosci*, 2023, 22(4):81.
 - [22] KANG J, REN B, HUANG L, et al. Orexin-a alleviates ferroptosis by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway in traumatic brain injury[J]. *Aging*, 2024, 16(4):3404-3419.
 - [23] TANG H, HE K, ZHAO K, et al. Protective effects of hinokitiol on neuronal ferroptosis by activating the Keap1/Nrf2/HO-1 pathway in traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2024, 41(5/6):734-750.
 - (收稿日期:2025-05-02 修回日期:2025-08-30)