

• 论 著 •

CXCL11 和 CXCR3 在宫颈癌患者中的表达及其与高危型人乳头状瘤病毒感染的关系^{*}

邓艳琴¹, 高金菊^{2△}

荆门市人民医院:1. 妇科;2. 产科, 湖北荆门 448000

摘要:目的 探讨宫颈癌患者 CXC 趋化因子配体 11(CXCL11)、CXC 趋化因子受体-3(CXCR3)表达及其与高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV)感染的关系。方法 选取 2019 年 5 月至 2022 年 5 月该院诊治的宫颈癌患者 75 例为宫颈癌组,宫颈上皮内瘤变(CIN)患者 78 例为 CIN 组,宫颈炎患者 52 例为宫颈炎组。采用免疫组化法测定宫颈病变组织 CXCL11、CXCR3 表达,检测患者 HR-HPV 感染情况,分析 CXCL11、CXCR3 表达与 HR-HPV 感染的关系。结果 宫颈癌组宫颈病变组织 CXCL11、CXCR3 阳性表达率及 HR-HPV 阳性感染率分别为 85.33%、80.00%、90.67%,高于宫颈炎组的 15.38%、11.54%、13.46%及 CIN 组的 52.56%、50.00%、62.82%,差异均有统计学意义($P<0.05$);CIN 组 CXCL11、CXCR3 阳性表达率及 HR-HPV 阳性感染率高于宫颈炎组($P<0.05$)。宫颈癌患者宫颈病变组织 CXCL11、CXCR3 表达及 HR-HPV 感染与淋巴结转移、分化程度有关($P<0.05$)。宫颈癌患者中 HR-HPV 感染共 68 例,其中单一感染率为 38.24%,多重感染率为 61.76%;多重感染 HR-HPV 类型患者宫颈病变组织 CXCL11、CXCR3 阳性表达率高于单一感染 HR-HPV 类型患者($P<0.05$)。宫颈癌患者宫颈病变组织 CXCL11、CXCR3 表达与 HR-HPV 感染有关($P<0.05$);宫颈癌患者宫颈病变组织 CXCL11 表达与 CXCR3 有关($P<0.05$)。结论 CXCL11、CXCR3 在 CIN 及宫颈癌患者的宫颈病变组织中表达较高,二者在宫颈癌患者中表达最高,CXCL11、CXCR3 与 HR-HPV 感染相关,其可能是宫颈癌的治疗靶标。

关键词:宫颈病变; CXC 趋化因子配体 11; 高危型人乳头状瘤病毒; CXC 趋化因子受体-3

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.005 **中图法分类号:**R737.33

文章编号:1673-4130(2023)11-1299-06 **文献标志码:**A

Expression of CXCL11 and CXCR3 in cervical cancer patients and their association with high risk-human papillomavirus infection^{*}

DENG Yanqin¹, GAO Jinju^{2△}

1. Department of Gynecology; 2. Department of Obstetrics, People's Hospital of Jingmen City, Jingmen, Hubei 448000, China

Abstract: Objective To investigate the expression of CXC chemokine ligand 11 (CXCL11) and CXC chemokine receptor-3 (CXCR3) in cervical cancer patients and their relationship with high risk-human papillomavirus (HR-HPV) infection. **Methods** A total of 75 patients with cervical cancer diagnosed and treated in the hospital from May 2019 to May 2022 were selected as the cervical cancer group, 78 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) were selected as the CIN group, and 52 patients with cervicitis were selected as the cervicitis group. The expression of CXCL11 and CXCR3 in cervical lesions were detected by immunohistochemistry. HR-HPV infection was detected. The relationship between CXCL11, CXCR3 expression and HR-HPV infection was analyzed. **Results** The positive expression rates of CXCL11 and CXCR3 and the positive infection rate of HR-HPV in the cervical cancer group cervical lesions were 85.33%, 80.00% and 90.67%, respectively, which were higher than those in the cervicitis group (15.38%, 11.54%, 13.46%) and the CIN group (52.56%, 50.00%, 62.82%), and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The positive expression rates of CXCL11 and CXCR3 and the positive infection rate of HR-HPV in CIN group were higher than those in cervicitis group ($P<0.05$). CXCL11, CXCR3 expression and HR-HPV infection in cervical lesions of patients with cervical cancer were related to lymph node metastasis and differentiation degree ($P<0.05$). There were 68 cases of HR-HPV infection in cervical cancer patients, the single infection rate was 38.24%, and the multiple infection rate was 61.76%. The positive expression rates of CXCL11 and CXCR3 in

^{*} 基金项目:湖北省科技计划项目(2013CFC065)。

作者简介:邓艳琴,女,副主任医师,主要从事妇科相关研究。△ 通信作者, E-mail: 260549150@qq.com。

cervical lesions of patients with multiple HR-HPV infection were higher than those of patients with single HR-HPV infection ($P < 0.05$). The expression of CXCL11 and CXCR3 in cervical lesions of patients with cervical cancer was related to HR-HPV infection ($P < 0.05$). CXCL11 expression was correlated with CXCR3 expression in cervical lesions of patients with cervical cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** CXCL11 and CXCR3 are highly expressed in the cervical lesion tissues of patients with CIN and cervical cancer, and the expression of them is the highest in patients with cervical cancer. CXCL11 and CXCR3 are related to HR-HPV infection, which may be the therapeutic targets of cervical cancer.

Key words: cervical lesions; CXC chemokine ligand 11; high risk-human papillomavirus; CXC chemokine receptor-3

高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV)持续性感染是引发宫颈上皮内瘤变(CIN)、宫颈癌等宫颈病变的重要致病因素^[1]。宫颈癌是最为严重的宫颈病变,其不仅与 HR-HPV 感染有关,还与癌基因激活、炎症反应、抑癌基因失活、免疫逃逸等有关^[2-3]。研究发现,人乳头状瘤病毒(HPV)阳性感染可导致 CXC 趋化因子配体(CXCL)10 分泌增多,而 CXCL10 可与 CXC 趋化因子受体-3(CXCR3)结合,激活相关通路,影响 HPV 免疫逃逸,促进癌变进程,CXCR3 可能是治疗宫颈癌的潜在靶点^[4]; CXCL11 在头颈部鳞状细胞癌中呈高表达, CXCL11-CXCR3 轴通过调节淋巴细胞浸润,影响炎症反应进而影响头颈部鳞状细胞癌发展^[5]。但 CXCL11 在 CIN、宫颈癌中的表达及其与 CXCR3、HR-HPV 感染的关系尚未明确,因此,本研究通过测定 CXCL11、CXCR3 在 CIN、宫颈癌和宫颈炎中的表达情况,分析各自相关性,以期临床防治宫颈病变提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 5 月至 2022 年 5 月本院收治的 205 例宫颈病变患者的组织标本进行研究,其中 75 例宫颈癌患者为宫颈癌组,78 例 CIN 患者为 CIN 组,52 例宫颈炎患者为宫颈炎组。宫颈癌组:年龄 35~69 岁,平均(53.26±13.78)岁;体重 44.97~68.53 kg,平均(56.12±8.94)kg。CIN 组:年龄 33~70 岁,平均(52.95±13.63)岁;体重 45.05~68.70 kg,平均(56.30±8.81)kg。宫颈炎组:年龄 34~70 岁,平均(53.38±13.87)岁;体重 45.16~68.61 kg,平均(56.25±8.87)kg。宫颈癌组、CIN 组、宫颈炎组女性年龄、体重比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)CIN、宫颈癌患者符合《宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)》^[6]中宫颈癌及 CIN 判定标准,经病理活检证实;(2)宫颈炎患者无恶性病变,为单纯宫颈炎;(3)患者未进行抗 HPV 治疗。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)近半年接受放疗、免疫治疗、化疗者;(3)既往接受宫颈手术治疗者。研究对象对本研究知情同意,且本研究获得本院伦理委员会批准(批号:201904003)。

1.2 仪器与试剂 兔抗人 CXCL11 单克隆抗体(货号:ab216157)、兔抗人 CXCR3 单克隆抗体(货号:

ab288437)购自美国 Abcam 公司,山羊抗兔 IgG(货号:PAB9405)购自上海群己生物科技有限公司,二氨基联苯胺显色试剂盒(货号:E-IR-R101)购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,HPV-DNA 分型检测试剂盒(批号:20181205)购自凯杰生物工程(深圳)有限公司,显微镜(型号:LV100)购自日本尼康公司,基因杂交信号扩大仪(型号:Digene DML 2000™)购自广东信健医疗器械有限公司。

1.3 方法

1.3.1 组织标本收集 收集宫颈癌组和 CIN 组患者行全子宫切除术或宫颈锥切术的宫颈病变组织标本,收集宫颈炎组患者宫颈病变活检组织标本,均放置于无菌标本袋,由病理科统一检测。

1.3.2 免疫组化法检测宫颈病变组织 CXCL11、CXCR3 表达 采用免疫组化法检测 CXCL11、CXCR3 表达:将收集的 3 组患者的宫颈病变组织进行石蜡包埋,取 3 μm 厚的组织切片,用二甲苯和梯度乙醇进行脱蜡、脱水处理,在 3%过氧化氢溶液中进行孵育,孵育 10 min 后用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 3 次,每次 3 min,用枸橼酸盐缓冲液进行抗原修复,再用 PBS 冲洗 3 次,每次 3 min,然后加入按 1:200 稀释的一抗(兔抗人 CXCL11、CXCR3 单克隆抗体)各 1 滴,4℃孵育过夜,用 PBS 冲洗 5 次,每次 3 min,再加入按 1:1 000 稀释的二抗(山羊抗兔 IgG)1 滴,37℃孵育 60 min,孵育后用 PBS 冲洗 5 次,每次 3 min,最后使用二氨基联苯胺显色试剂盒进行显色,苏木素复染,梯度乙醇脱水,中性树胶封片,并在显微镜下拍照。随机选取 5 个有代表意义的视野(×200)评估染色情况,每个视野计数 200 个细胞,取平均值。根据阳性细胞比例(A)和染色程度(B)评分乘积^[7]判断 CXCL11、CXCR3 表达情况。A:以阳性细胞比例>75%、50%~75%、25%~<50%、<25%分别记为 3、2、1、0 分;B:以染色程度黄褐色、棕黄色、淡黄色、无色分别记为 3、2、1、0 分。CXCL11、CXCR3 表达评估结果:以 A×B<3 分为阴性,A×B≥3 分为阳性。

1.3.3 HR-HPV 检测 使用取样器在宫颈外口黏膜处旋转 4 圈取样,置于取样管内,利用 HPV-DNA 分型检测试剂盒按第二代基因杂交捕获法测定 HPV16、52、18、56、31、58、33、59、35、66、39、45、68、51 型这 14 种 HR-HPV-DNA 表达。具体方法:(1)DNA

双链在碱性条件下加热,分解为 DNA 单链;(2)由试剂盒提供 RNA 组合探针,通过碱基配对的原则与 DNA 单链重新组成 RNA-DNA 杂交复合物;(3)捕获特异性抗体与 DNA-RNA 杂交复合物;(4)第二抗体与 RNA 杂合体结合反应;(5)用基因杂交信号扩大仪进行定量检测。HR-HPV 判定标准:以标本表达值相对光单位(RLU)/阳性标准品阈值(CO)定义为 HR-HPV 病毒负荷量,以 $RLU/CO<1.0$ 为阴性, $RLU/CO\geq 1.0$ 为阳性。并统计宫颈炎组、CIN 组及宫颈癌组患者 HR-HPV 单一感染及多重感染情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据处理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

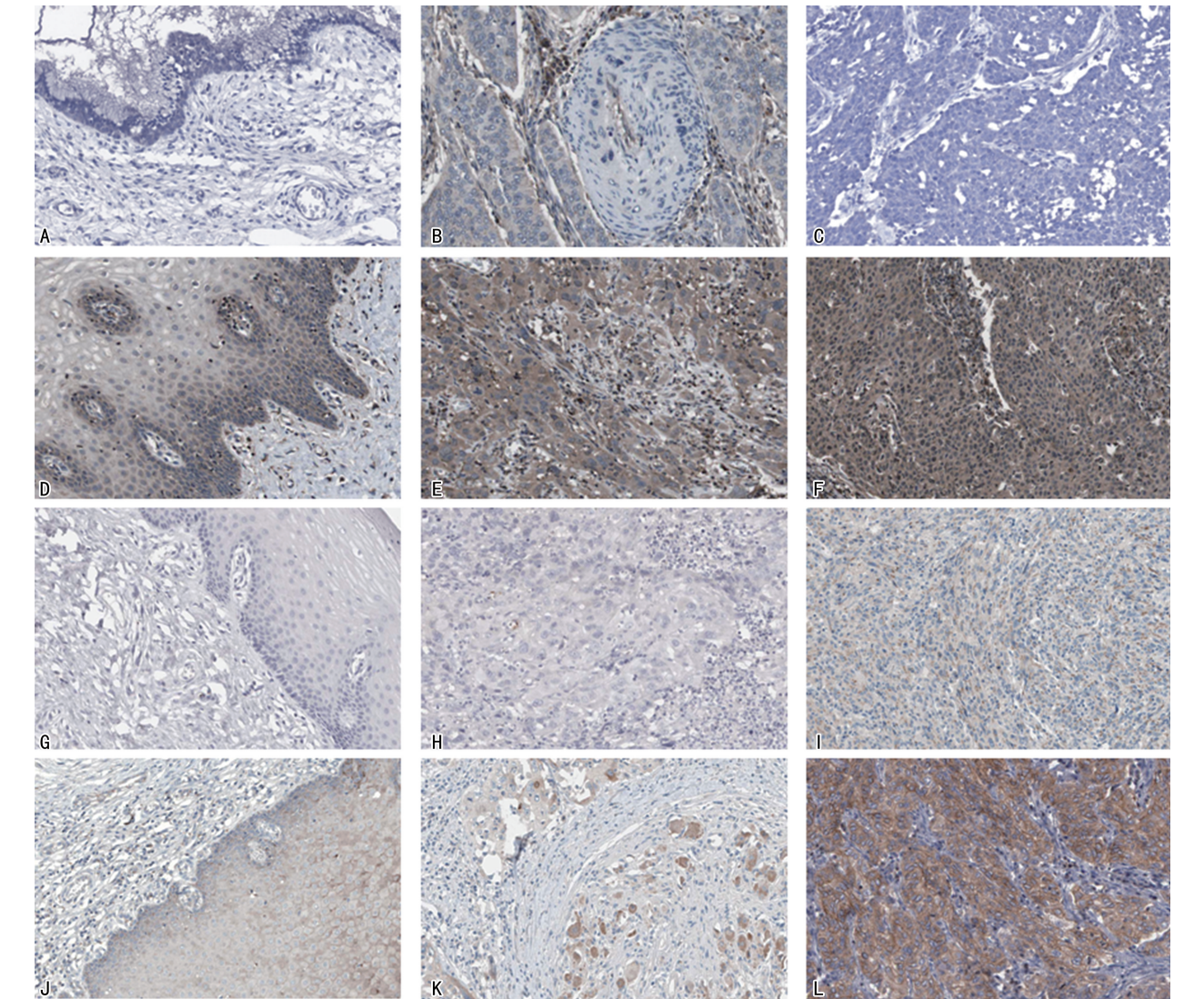
2.1 各组组织中 CXCL11、CXCR3 表达及 HR-HPV 感染情况比较 与宫颈炎组、CIN 组比较,宫颈癌组宫颈病变组织 CXCL11、CXCR3 阳性表达率及 HR-HPV 阳性感染率升高($P<0.05$);与宫颈炎组比较,

CIN 组 CXCL11、CXCR3 阳性表达率及 HR-HPV 阳性感染率升高($P<0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 各组组织中 CXCL11、CXCR3 表达及 HR-HPV 感染情况比较[n(%)]				
组别	n	CXCL11 阳性	CXCR3 阳性	HR-HPV 阳性
宫颈炎组	52	8(15.38)	6(11.54)	7(13.46)
CIN 组	78	41(52.56) ^a	39(50.00) ^a	49(62.82) ^a
宫颈癌组	75	64(85.33) ^{ab}	60(80.00) ^{ab}	68(90.67) ^{ab}
χ^2		61.071	57.682	76.874
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与宫颈炎组比较,^a $P<0.05$;与 CIN 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 宫颈癌患者 CXCL11、CXCR3 表达及 HR-HPV 感染与临床病理参数的关系 宫颈癌患者宫颈病变组织 CXCL11、CXCR3 表达及 HR-HPV 感染与淋巴结转移、分化程度有关($P<0.05$),与年龄、肿瘤最大径、肌层浸润及 FIGO 分期无关($P>0.05$)。见表 2。



注:A~C 为 CXCL11 表达阴性的免疫组化图;D~F 为 CXCL11 表达阳性的免疫组化图;G~I 为 CXCR3 表达阴性的免疫组化图;J~L 为 CXCR3 表达阳性的免疫组化图。

图 1 免疫组化图(×200)

表 2 宫颈癌患者 CXCL11、CXCR3 表达及 HR-HPV 感染与临床病理参数的关系 [$n(\%)$]

临床病理参数	n	CXCL11			CXCR3			HR-HPV		
		阴性 ($n=11$)	阳性 ($n=64$)	χ^2/P	阴性 ($n=15$)	阳性 ($n=60$)	χ^2/P	阴性 ($n=7$)	阳性 ($n=68$)	χ^2/P
年龄(岁)				0.033/0.855			0.013/0.908			0.012/0.911
<53	39	6(15.38)	33(84.62)		8(20.51)	31(79.49)		4(10.26)	35(89.74)	
≥53	36	5(13.89)	31(86.11)		7(19.44)	29(80.56)		3(8.33)	33(91.67)	
淋巴结转移				5.442/0.020			7.055/0.008			5.851/0.016
有	38	2(5.26)	36(94.74)		3(7.89)	35(92.11)		0(0.00)	38(100.00)	
无	37	9(24.32)	28(75.68)		12(32.43)	25(67.57)		7(18.92)	30(81.08)	
肿瘤最大径(cm)				0.322/0.571			0.335/0.563			0.034/0.853
<4	40	5(12.50)	35(87.50)		7(17.50)	33(82.50)		4(10.00)	36(90.00)	
≥4	35	6(17.14)	29(82.86)		8(22.86)	27(77.14)		3(8.57)	32(91.43)	
肌层浸润				0.016/0.898			0.055/0.815			0.153/0.696
<1/2	43	6(13.95)	37(86.05)		9(20.93)	34(79.07)		5(11.63)	38(88.37)	
≥1/2	32	5(15.63)	27(84.38)		6(18.75)	26(81.25)		2(6.25)	30(93.75)	
FIGO 分期				0.004/0.947			0.347/0.556			0.059/0.808
I~II期	45	7(15.56)	38(84.44)		10(22.22)	35(77.78)		4(8.89)	41(91.11)	
III~IV期	30	4(13.33)	26(86.67)		5(16.67)	25(83.33)		3(10.00)	27(90.00)	
分化程度				7.819/0.005			9.028/0.003			5.163/0.023
低分化	36	1(2.78)	35(97.22)		2(5.56)	34(94.44)		0(0.00)	36(100.00)	
中、高分化	39	10(25.64)	29(74.36)		13(33.33)	26(66.67)		7(17.95)	32(82.05)	

2.3 宫颈癌患者 HR-HPV 感染结果及分型 宫颈癌患者中 HR-HPV 感染共 68 例,其中单一感染率为 38.24%(26/68),单一感染类型分别为 HPV16 型(11 例)、HPV18 型(7 例)、HPV33 型(4 例)、HPV52 型(2 例)、HPV58 型(2 例);多重感染率为 61.76%(42/68),多重感染类型分别为 HPV16+HPV18 型(19 例)、HPV16+HPV33 型(8 例)、HPV16+HPV31+HPV51 型(6 例)、HPV16+HPV18+HPV58 型(6 例)、HPV18+HPV51+HPV52 型(3 例)。

2.4 宫颈癌患者不同 HR-HPV 感染类型 CXCL11、CXCR3 表达情况比较 与单一感染 HR-HPV 类型患者比较,多重感染 HR-HPV 类型患者宫颈病变组织 CXCL11、CXCR3 阳性表达率升高($P<0.05$)。见表 3。

表 3 宫颈癌患者不同 HR-HPV 感染类型 CXCL11、CXCR3 表达情况比较 [$n(\%)$]			
HR-HPV 感染类型	n	CXCL11 阳性	CXCR3 阳性
单一感染	26	20(76.92)	18(69.23)
多重感染	42	41(97.62)	40(95.24)
χ^2		5.376	6.710
P		0.020	0.010

2.5 宫颈癌患者 CXCL11、CXCR3 表达与 HR-HPV

感染的关系 宫颈癌患者宫颈病变组织 CXCL11、CXCR3 表达与 HR-HPV 感染有关($P<0.05$)。见表 4。

表 4 宫颈癌患者 CXCL11、CXCR3 与 HR-HPV 感染的关系(n)					
HR-HPV	n	CXCL11		CXCR3	
		阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	68	61	7	58	10
阴性	7	3	4	2	5
χ^2		7.701		9.464	
P		0.006		0.002	

2.6 宫颈癌患者 CXCL11 表达与 CXCR3 表达的关系 宫颈癌患者宫颈病变组织中 CXCL11 表达与 CXCR3 有关($\chi^2=12.311, P<0.05$)。见表 5。

表 5 宫颈癌患者 CXCL11 表达与 CXCR3 的关系(n)			
CXCL11	n	CXCR3	
		阳性	阴性
阳性	64	56	8
阴性	11	4	7

3 讨 论

HPV 是一种 DNA 病毒,其可通过感染宿主细

胞,将自身 DNA 整合到宿主 DNA 上,且 HR-HPV 大多可整合到宿主细胞的基因中,进而影响癌基因、抑癌基因表达,其更易引起宫颈癌及 CIN^[8-9]。另外,宫颈癌的发生发展是一个渐变过程,其由慢性宫颈炎发展为 CIN, CIN 再进一步发展形成,病程较长^[10]。因此,寻找与 HR-HPV 感染、宫颈病变有关的指标,及时干预,对早期防治宫颈癌有积极意义。

CXCL11 是一种分泌蛋白,可与其受体 CXCR3 结合,进而趋化淋巴细胞,影响机体免疫应答,参与炎症反应,与感染、肿瘤关系密切^[11-12]。研究发现, CXCL11 在结肠癌中呈高表达,与分化程度、淋巴结转移相关, CXCL11 可能是评估结肠癌患者预后的辅助指标^[13];另外, CXCL11 在口腔鳞状细胞癌中表达上调,可能通过调节有关基因表达,进而影响口腔鳞状细胞癌发生发展, CXCL11 可能是诊治口腔鳞状细胞癌的潜在靶点^[14]。但 CXCL11 在宫颈癌中的作用及与 HR-HPV 感染的关系尚不明确,因此本研究将 CXCL11 作为观察指标有一定的临床意义。本研究结果显示,宫颈病变程度越高, CXCL11 阳性表达率越高,提示 CXCL11 可能与宫颈病变有关,推测高表达 CXCL11 可能与其受体 CXCR3 结合,进而影响机体免疫反应,促进炎症反应,加速宫颈病变,但其机制仍需深入探究证实。进一步研究显示,宫颈癌患者宫颈病变组织 CXCL11 表达与淋巴结转移、分化程度有关,提示 CXCL11 表达越高,宫颈癌患者肿瘤恶化程度越高,越易发生淋巴结转移, CXCL11 可能与宫颈癌病理发展密切相关。HR-HPV 持续感染可引发宫颈癌及 CIN^[15]。本研究中 HR-HPV 阳性感染率随宫颈病变程度加重而呈上升趋势,与张燕等^[16]研究趋势相似,提示 HR-HPV 可能影响宫颈恶性转化进程。此外,本研究结果显示,宫颈癌患者 HR-HPV 感染与淋巴结转移、分化程度有关,与霍会蚕等^[17]研究结果类似,表明宫颈癌的生物学行为可能与 HR-HPV 感染有关。本研究进一步分析了宫颈癌患者宫颈病变组织 CXCL11 表达与 HR-HPV 感染的关系,结果显示, CXCL11 表达与 HR-HPV 感染有关,提示 CXCL11 可能与 HR-HPV 感染协同影响宫颈癌病变过程。

CXCR3 主要表达在肥大细胞、自然杀伤细胞、T 淋巴细胞表面上,可与其配体结合,进而趋化免疫细胞,调节免疫反应,影响肿瘤细胞迁移、增殖^[18]。研究发现, CXCR3 在肾细胞癌中表达升高,与肾细胞癌患者预后有关, CXCR3 具有评估肾细胞癌预后的潜在价值^[19];另外, CXCR3 在套细胞淋巴瘤中呈过表达,与不良预后相关, CXCR3 可能是套细胞淋巴瘤的治疗靶标^[20]。但宫颈病变程度和 HR-HPV 感染中 CXCR3 的表达情况尚不明确,因此本研究测定 CXCR3 的表达有积极意义。本研究中宫颈病变组织 CXCR3

阳性表达率随宫颈病变程度加重呈升高趋势,提示 CXCR3 可能在宫颈癌及 CIN 中起重要作用,推测 CXCR3 可能与其配体结合,进而影响机体免疫功能,影响宫颈细胞异常增殖、迁移,从而促进宫颈癌及 CIN 进展过程,其机制有待进一步探讨。另外,本研究中宫颈癌患者宫颈病变组织 CXCR3 表达与淋巴结转移、分化程度有关,提示 CXCR3 可能与宫颈癌病理进展相关。进一步分析结果显示,宫颈癌患者宫颈病变组织 CXCR3 表达与 HR-HPV 感染有关,提示 HR-HPV 感染可能与 CXCR3 共同影响宫颈癌发生发展。另外,本研究发现,多重感染 HR-HPV 类型患者宫颈病变组织 CXCL11、CXCR3 阳性表达率高于单一感染 HR-HPV 类型患者,提示 HR-HPV 感染类型与宫颈癌患者 CXCL11、CXCR3 表达有关,多重感染 HR-HPV 患者可能通过增加 CXCL11、CXCR3 表达来促进宫颈癌进展。KUMARAVEL 等^[5]研究认为 CXCL11-CXCR3 轴影响头颈部鳞状细胞癌发生发展,因此,本研究分析了宫颈癌患者宫颈病变组织中 CXCL11 与 CXCR3 表达的关系,结果显示, CXCL11 表达与 CXCR3 有关,提示 CXCL11 可能通过与 CXCR3 相互结合进而影响宫颈癌病变过程,但具体机制仍需深入探讨。

综上所述, CIN 及宫颈癌患者宫颈病变组织 CXCL11、CXCR3 表达较高, CXCL11、CXCR3 在宫颈癌患者中表达最高,其与 HR-HPV 感染有关, CXCL11、CXCR3 可能是诊治宫颈癌的分子靶标。但本研究尚未深入探究 CXCL11、CXCR3 在宫颈癌中的作用机制,未分析 CXCL11、CXCR3 诊断宫颈癌的价值,且样本量较少,后期将扩大样本量,结合作用机制展开研究。

参考文献

- [1] PAŃCZYSZYN A, BONIEWSKA-BERNACKA E, GLĄB G. Telomere length in leukocytes and cervical smears of women with high-risk human papillomavirus (HR HPV) infection[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020, 59(1): 51-55.
- [2] CHENG Y, YANG S, SHEN Y, et al. The role of high-risk human papillomavirus-related long non-coding RNAs in the prognosis of cervical squamous cell carcinoma[J]. DNA Cell Biol, 2020, 39(4): 645-653.
- [3] SAMMARCO M L, TAMBURRO M, PULLIERO A, et al. Human papillomavirus infections, cervical cancer and microRNAs: an overview and implications for public health [J]. Microna, 2020, 9(3): 174-186.
- [4] CHEN X, HE H, XIAO Y, et al. CXCL10 produced by HPV-positive cervical cancer cells stimulates exosomal PDL1 expression by fibroblasts via CXCR3 and JAK-STAT pathways [J]. Front Oncol, 2021, 11(8): 9350-

9357.

[5] KUMARAVEL S, SINGH S, ROY S, et al. CXCL11-CXCR3 axis mediates tumor lymphatic cross talk and inflammation-induced tumor, promoting pathways in head and neck cancers[J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(4):900-915.

[6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)[J]. *慢性病学杂志*, 2013, 5(6):37-46.

[7] 张全文, 杨齐, 葛沙沙. XPNPEP2 蛋白高表达对乳腺癌远期预后的影响[J]. *中国临床研究*, 2021, 34(11):1478-1481.

[8] CAO M, WANG Y, WANG D, et al. Increased high-risk human papillomavirus viral load is associated with immunosuppressed microenvironment and predicts a worse long-term survival in cervical cancer patients[J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 153(4):502-512.

[9] TOTTEEN S P S, ROMERO J M. High-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(7):1066-1067.

[10] ZHENG R, HELLER D S. High-risk human papillomavirus identification in precancerous cervical intraepithelial lesions[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2020, 24(2):197-201.

[11] GAO Q, ZHANG Y. CXCL11 signaling in the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 302(1):41-50.

[12] CAO Y, JIAO N, SUN T, et al. CXCL11 correlates with antitumor immunity and an improved prognosis in colon cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(3):252-258.

[13] LIU M J, GUO H, JIANG L L, et al. Elevated RBP-Jκ

and CXCL11 expression in colon cancer is associated with an unfavorable clinical outcome[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13(5):3651-3661.

[14] WANG X, ZHANG J, ZHOU G. The CXCL11-CXCR3A axis influences the infiltration of CD274 and IDO1 in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2021, 50(4):362-370.

[15] 蔡蕊. 高危型人乳头瘤病毒感染与宫颈炎、宫颈癌及癌前病变的关系研究[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2019, 11(4):86-90.

[16] 张燕, 刘艺璇, 尹德财, 等. 胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 3 在 CIN 及宫颈癌患者中的表达及其在宫颈病变筛查中的意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(9):96-99.

[17] 霍会蚕, 王如意, 李艳云, 等. 高危型 HPV 感染及 CALCA 基因启动子甲基化在宫颈病变检测中的临床价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(17):2628-2632.

[18] RUSSO E, SANTONI A, BERNARDINI G. Tumor inhibition or tumor promotion? The duplicity of CXCR3 in cancer[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(2):673-685.

[19] 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):8582-8589.

[20] ZHU M X, WAN W L, HONG Y, et al. Expression and role of MIG/CXCR3 axis in mantle cell lymphoma[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 397(2):112365-112372.

(收稿日期:2022-09-20 修回日期:2023-01-25)

(上接第 1298 页)

[15] ZHANG X M, GUO L L, NIU T, et al. Ubiquitin carboxyl terminal hydrolyase L1-suppressed autophagic degradation of p21WAF1/Cip1 as a novel feedback mechanism in the control of cardiac fibroblast proliferation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e94658.

[16] SHRUTHI K, REDDY S S, REDDY G B. Ubiquitin-proteasome system and ER stress in the retina of diabetic rats[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 627:10-20.

[17] KOBAYASHI E, AGA M, KONDO S, et al. C-terminal farnesylation of UCH-L1 plays a role in transport of epstein-barr virus primary oncoprotein LMP1 to exosomes[J]. *mSphere*, 2018, 3(1):e00030-18.

[18] POON W W, CARLOS A J, AGUILAR B L, et al. β -Amyloid (A β) oligomers impair brain-derived neurotrophic factor retrograde trafficking by down-regulating ubiquitin C-terminal hydrolase, UCH-L1[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(23):16937-16948.

[19] COBAN E, NIZAM I, TOPAL C, et al. The association of

low-grade systemic inflammation with hypertensive retinopathy[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2010, 32(8):528-531.

[20] KARACA M, COBAN E, OZDEM S, et al. The association between endothelial dysfunction and hypertensive retinopathy in essential hypertension[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20:78-82.

[21] MATTEUCCI A, RICCERI L, FABBRI A, et al. Eye drop instillation of the Rac1 modulator CNF1 attenuates retinal gliosis and ameliorates visual performance in a rat model of hypertensive retinopathy[J]. *Neuroscience*, 2019, 411:119-129.

[22] ZHOU T E, RIVERA J C, BHOSLE V K, et al. Choroidal involution is associated with a progressive degeneration of the outer retinal function in a model of retinopathy of prematurity: early role for IL-1 β [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(12):3100-3116.

(收稿日期:2022-09-20 修回日期:2023-01-28)