

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.02.006

血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 与结肠癌患者临床病理特征及术后肝转移的关系研究*

石彦科¹, 颜廷启¹, 孙伟涛¹, 陈志飞¹, 孙江江¹, 霍浩然², 王军委³

河北省邯郸市中心医院:1. 急诊外一科;2. 普外三科;3. 介入科, 河北邯郸 056000

摘要:目的 探讨血清 CXC 趋化因子配体 12(CXCL12)及其受体 CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)、CXC 趋化因子受体 7(CXCR7)水平与结肠癌患者临床病理特征及术后肝转移的关系。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月邯郸市中心医院收治的 207 例结肠癌患者为结肠癌组,另选取同期 70 例体检健康者为对照组;比较两组血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 水平差异;分析血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 水平与结肠癌患者临床病理特征的关系。根据是否出现术后肝转移将患者分为肝转移组和无肝转移组,采用多因素 Logistic 回归分析结肠癌患者术后肝转移的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各影响因素单项及联合对结肠癌患者术后肝转移的预测价值。结果 结肠癌组血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平明显高于对照组($P < 0.05$)。有脉管侵犯、TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移的结肠癌患者血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平高于无脉管侵犯、TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移的结肠癌患者($P < 0.05$)。肝转移组和无肝转移组脉管侵犯、TNM 分期、淋巴结转移情况及血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,临床综合体征(脉管侵犯、TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移)阳性及血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平升高是结肠癌患者术后肝转移的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,临床综合体征(脉管侵犯+TNM 分期+淋巴结转移)、CXCL12、CXCR4、CXCR7 单独以及 4 项联合应用预测结肠癌患者术后肝转移的曲线下面积(AUC)分别为 0.748、0.707、0.723、0.737、0.854,4 项联合应用的 AUC 均大于各指标单独预测的 AUC($Z = 2.057, 2.337, 2.237, 2.137, P = 0.042, 0.021, 0.028, 0.035$)。结论 结肠癌患者血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 水平呈异常高表达,与结肠癌患者脉管侵犯、TNM 分期、淋巴结转移等恶性临床病理特征有关。血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 水平是结肠癌患者术后肝转移的影响因素,且血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 及临床综合体征(脉管侵犯、TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移)4 项联合应用对结肠癌术后肝转移具有更高的预测价值。

关键词:结肠癌; CXCL12; CXCR4; CXCR7; 临床病理特征; 肝转移

中图分类号:R735.3+5;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)02-0178-07

Relationship between serum CXCL12 and its receptors CXCR4 and CXCR7 with clinicopathological features and postoperative liver metastasis in patients with colon cancer*

SHI Yanke¹, YAN Tingqi¹, SUN Weitao¹, CHEN Zhifei¹, SUN Jiangjiang¹,
HUO Haoran², WANG Junwei³

1. First Department of Emergency Surgery; 2. Third Department of General Surgery; 3. Department of Intervention, Handan Municipal Central Hospital, Handan, Hebei 056000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum CXC chemokine ligand 12 (CXCL12) and its receptor CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) and CXC chemokine receptor 7 (CXCR7) levels with the clinicopathological features and postoperative liver metastasis in the patients with colon cancer. **Methods** A total of 207 patients with colon cancer admitted and treated in Handan Municipal Central Hospital from January 2017 to December 2019 were selected as the colon cancer group, and 70 healthy subjects undergoing physical examination during the same period were selected as the control group. The difference of serum CXCL12 and its receptors CXCR4 and CXCR7 levels were compared between the two groups. The relationship between serum CXCL12 and its receptors CXCR4 and CXCR7 levels with the clinicopathological features of the patients with colon cancer was analyzed. The patients were divided into the liver metastasis group and non-liver

* 基金项目:河北省 2024 年度医学科学研究课题计划项目(20241159)。

作者简介:石彦科,男,副主任医师,主要从事结肠外科及急诊外科方向的研究。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20241223.1027.008\(2024-12-24\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20241223.1027.008(2024-12-24))

metastasis group according to whether or not postoperative liver metastasis occurred. The multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of postoperative liver metastasis in the patients with colon cancer. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of single influencing factor and combined influencing factors for postoperative liver metastasis in the patients with colon cancer. **Results** The levels of serum CXCL12, CXCR4 and CXCR7 in the colon cancer group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The serum CXCL12, CXCR4 and CXCR7 levels in colon cancer patients with vascular invasion, TNM stage III and lymph node metastasis were higher than those in colon cancer patients with non-vascular invasion, TNM stage I - II and non-lymph node metastasis ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in vascular invasion, TNM stage, lymph node metastasis and serum CXCL12, CXCR4 and CXCR7 levels between the liver metastasis group and the non-liver metastasis group ($P < 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that the positive clinical comprehensive signs (vascular invasion, TNM stage III, lymph node metastasis), and elevated levels of serum CXCL12, CXCR4 and CXCR7 were the independent risk factors for postoperative liver metastasis occurrence in the patients with colon cancer ($P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of clinical comprehensive signs (vascular invasion + TNM staging + lymph node metastasis), serum CXCL12, CXCR4 and CXCR7 alone and four items combination for predicting postoperative liver metastasis in the patients with colon cancer were 0.748, 0.707, 0.723, 0.737 and 0.854, respectively. AUC of four items combination was greater than that of single indicator for prediction ($Z = 2.057, 2.337, 2.237, 2.137, P = 0.042, 0.02, 0.028, 0.035$). **Conclusion** The levels of serum CXCL12 and its receptors CXCR4 and CXCR7 in the patients with colon cancer show the abnormally high expressions, which are related to the malignant clinicopathological features such as vascular invasion, TNM stage and lymph node metastasis. The levels of serum CXCL12 and its receptors CXCR4 and CXCR7 are the influencing factors of postoperative liver metastasis in the patients with colon cancer, moreover the combined application of serum CXCL12, CXCR4, CXCR7 and clinical comprehensive signs (vascular invasion, TNM stage III, lymph node metastasis) has a higher predictive value for postoperative liver metastasis of colon cancer.

Key words: colon cancer; CXCL12; CXCR4; CXCR7; clinicopathological features; liver metastasis

结直肠癌是导致全球癌症患者死亡的第三大常见原因,在新诊断的结直肠癌患者中,20%的患者在就诊时肿瘤已经转移到其他部位,25%的患者将会发生远处转移^[1]。一项基于监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库对登记的结肠癌回顾性队列研究还发现,50岁以下人群的结肠癌发病率一直在增加^[2]。趋化因子是一类相对分子质量为 $(6 \sim 14) \times 10^3$ 的细胞因子,在调节各种炎症性疾病和免疫细胞迁移过程中发挥重要作用^[3]。趋化因子在癌症发展过程中起着关键作用,从癌细胞增殖、侵袭、血管生成、转移和干细胞特性等方面影响患者预后和对治疗的反应^[4]。CXC趋化因子配体12(CXCL12)是目前研究最广泛的趋化因子家族成员,它与其特异性受体CXC趋化因子受体4(CXCR4)和CXC趋化因子受体7(CXCR7)相互作用,从而诱导下游信号通路,对基因表达、细胞趋化性、增殖和迁移具有广泛影响^[5]。CXCL12-CXCR4/CXCR7信号转导轴在肿瘤细胞增殖、血管生成、侵袭、肿瘤微环境和化疗诱导的耐药性中起着核心作用^[6]。本研究旨在探讨血清CXCL12及其受体CXCR4、CXCR7水平与结肠癌患者临床病理特征及术后肝转移的关系,寻找靶向CXCL12-CXCR4/CXCR7轴的结肠癌的治疗与预后管理策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料 结肠癌患者纳入标准:(1)通过病理检查确诊结肠癌,符合《中国结直肠癌诊疗规范(2015版)》中的相关诊断标准^[7];(2)首次就医。结肠癌患者排除标准:(1)年龄 < 18 岁;(2)既往有抗肿瘤治疗史;(3)无法随访,失访或资料不完整;(4)合并其他部位恶性肿瘤;(5)合并免疫系统疾病或感染性疾病。根据以上纳入、排除标准选取2017年1月至2019年12月本院收治的207例结肠癌患者为结肠癌组,其中男113例、女94例,年龄43~81岁、平均 (60.54 ± 11.18) 岁。另选取同期70例体检健康者为对照组。纳入标准:(1)综合临床症状、体征、实验室检查和影像学评估无任何恶性肿瘤;(2)血液、尿液检查、生化检查等检查结果在正常范围内。对照组中男42例、女28例,年龄30~80岁、平均 (57.11 ± 14.05) 岁。两组研究对象性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准(20160763),所有受试者或其家属知情并签署知情同意书。

1.2 方法 (1)采集结肠癌患者手术前及对照组体检时的空腹静脉血5 mL,标本室温下静置约20 min,然后以离心半径15 cm、3 000 r/min离心10 min,取上清液约3 mL,保存于 -80 °C冰箱中待测。采用酶

联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 水平。所有试剂盒均购自杭州联科生物技术股份有限公司, 严格按照试剂盒说明书检测步骤操作。(2) 收集结肠癌患者入院时肿瘤最大径、分化程度、脉管侵犯、TNM 分期、淋巴结转移等信息。

1.3 术后肝转移诊断 结肠癌患者术后随访 3 年, 每 3~6 个月检查 1 次肝脏超声、增强 CT、MRI 等, 当≥2 项影像学检查诊断肝脏占位性病变更确诊为术后肝转移^[8], 必要时还可结合 PET-CT 扫描帮助确定病变的范围和是否存在肝外转移的情况, 以避免不必要的手术治疗。根据是否发生肝转移, 将结肠癌患者分为肝转移组和无肝转移组。

1.4 统计学处理 使用 SPSS26.0 软件处理数据。符合正态分布和近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验或者校正 *t* 检验; 计数资料以频数或百分率表示, 组间比较则采用 χ^2 检验, 等级资料比较采用秩和检验; 采用多因素 Logistic 回归分析结肠癌患者术后肝转移的影响因素; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析各影响因素单项或联合应用对结肠癌患者术后肝转移风险的预测价值, 采用 Delong 检验进行各曲线下面积 (AUC) 的比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平比较 结肠癌组血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平明显

高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同临床病理特征的结肠癌患者血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平比较 有脉管侵犯、TNM 分期 III 期、有淋巴结转移的结肠癌患者血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平均高于无脉管侵犯、TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移的结肠癌患者 ($P < 0.05$); 不同年龄、性别、肿瘤最大径和分化程度的结肠癌患者血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CXCL12(ng/L)	CXCR4(ng/L)	CXCR7(pg/L)
结肠癌组	207	13.17±3.57	51.64±8.39	6.45±1.63
对照组	70	5.67±1.43	18.06±4.84	2.74±1.18
<i>t</i>		24.892	40.881	20.508
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

2.3 肝转移组和无肝转移组临床病理特征和血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平比较 随访 3 年后, 结肠癌患者术后出现肝转移 62 例 (肝转移组), 无肝转移 145 例 (无肝转移组)。肝转移组和无肝转移组脉管侵犯、TNM 分期、淋巴结转移情况及血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 而肝转移组和无肝转移组年龄、性别、肿瘤最大径、分化程度比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 不同临床病理特征的结肠癌患者血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	CXCL12			CXCR4			CXCR7		
		水平(ng/L)	<i>t</i> 或 <i>F</i>	<i>P</i>	水平(ng/L)	<i>t</i> 或 <i>F</i>	<i>P</i>	水平(pg/L)	<i>t</i> 或 <i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			1.571	0.118		1.079	0.282		0.579	0.563
≥60	102	13.59±3.83			51.83±8.72			6.50±1.70		
<60	105	12.77±3.68			50.56±8.22			6.37±1.53		
性别			-1.574	0.117		0.995	0.321		-0.571	0.569
男	113	12.79±3.70			52.26±8.15			6.35±1.72		
女	94	13.62±3.87			51.08±8.90			6.48±1.52		
肿瘤最大径(cm)			-1.267	0.207		0.653	0.514		1.608	0.109
≥5	72	12.74±3.66			51.95±8.29			6.66±1.76		
<5	135	13.40±3.52			51.14±8.60			6.25±1.74		
分化程度			0.839	0.434		1.215	0.299		1.398	0.250
高分化	41	13.29±3.63			51.08±8.34			6.32±1.61		
中分化	114	13.36±3.63			51.17±8.34			6.29±1.60		
低分化	52	12.66±3.41			53.28±9.02			6.73±1.72		
脉管侵犯			5.761	<0.001		6.366	<0.001		4.370	<0.001
有	71	15.01±3.28			55.94±8.55			7.08±1.61		
无	136	12.21±3.34			48.70±7.33			6.12±1.44		
TNM 分期			-2.835	0.005		-2.487	0.014		-3.211	0.002
I~II 期	134	12.66±3.52			50.11±8.41			6.26±1.65		

续表 2 不同临床病理特征的结肠癌患者血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平比较($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	n	CXCL12			CXCR4			CXCR7		
		水平(ng/L)	t 或 F	P	水平(ng/L)	t 或 F	P	水平(pg/L)	t 或 F	P
Ⅲ期	73	14.11±3.51			53.14±8.31			7.01±1.52		
淋巴结转移			3.176	0.002		2.285	0.023		3.377	<0.001
有	78	14.18±3.89			52.90±9.08			6.95±1.56		
无	129	12.56±3.34			50.15±7.95			6.17±1.64		

表 3 肝转移组和无肝转移组临床病理特征和血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平比较(n 或 $\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)		性别		肿瘤最大径(cm)		分化程度			脉管侵犯	
		≥60	<60	男	女	≥5	<5	高分化	中分化	低分化	有	无
肝转移组	62	34	28	37	25	24	38	12	30	20	43	19
无肝转移组	145	68	77	76	69	48	97	29	84	32	28	117
χ^2 或 Z 或 t		1.096		0.924		0.602		2.522			48.266	
P		0.295		0.336		0.438		0.283			<0.001	

组别	n	TNM 分期		淋巴结转移		CXCL12(ng/L)	CXCR4(ng/L)	CXCR7(pg/L)
		I~Ⅱ期	Ⅲ期	有	无			
肝转移组	62	12	50	35	27	15.28±3.53	56.75±10.36	6.98±1.98
无肝转移组	145	122	23	43	102	6.43±1.69	23.89±6.17	3.26±1.59
χ^2 或 Z 或 t		79.841		13.281		18.839	23.272	13.098
P		<0.001		<0.001		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 结肠癌患者术后肝转移的多因素 Logistic 回归分析 以结肠癌患者术后是否发生肝转移(是=1, 否=0)为因变量,以表 3 中 $P<0.10$ 的指标为自变量,并对其进行共线性检验,发现脉管侵犯、TNM 分期、淋巴结转移 3 个指标有一定的共线关系,其中脉管侵犯和淋巴结转移有强共线性,故将 3 项指标合并成一个“临床综合征”指标,定义/赋值:若脉管侵犯、TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移 3 项指标中有 ≥ 2 项为阳性(是)=1、否=0,血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 为原值输入,进行多因素 Logistic 回归分析,回归采用逐步后退法,设定 $\alpha_{剔除}=0.10, \alpha_{入选}=0.05$ 。结果显示:临床综合征阳性及 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平升高是结肠癌患者术后肝转移的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 各危险因素单项及联合应用对结肠癌患者术后肝转移的预测价值 以肝转移组为阳性样本、无肝转移组为阴性样本,绘制 ROC 曲线分析临床综合征、CXCL12、CXCR4、CXCR7 单项及 4 项联合应用对结肠癌患者术后肝转移的预测价值。根据 2.4 的分析结果,构建 4 项联合应用预测模型: $\ln(P/1-P) = -0.298 + 0.979 \times X_{临床综合征} + 0.819 \times X_{CXCL12} + 0.684 \times X_{CXCR4} + 0.724 \times X_{CXCR7}$,其中临床综合征阳性=1、阴性=0。分析结果显示:临床综合征、CXCL12、CXCR4、CXCR7 单项及 4 项联合应用预测结肠癌患者术后肝转移的 AUC 分别为 0.748、0.707、0.723、0.737、0.854,4 项联合应用预测模型的 AUC 均大于各指标单独预测的 AUC($Z=2.057, 2.337, 2.237, 2.137, P=0.042, 0.021, 0.028, 0.035$)。见表 5。

表 4 结肠癌患者术后肝转移的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
常数	-0.298	0.129	5.321	0.021	—	—
临床综合征	0.979	0.268	13.295	0.000	2.662	1.574~4.501
CXCL12	0.819	0.331	6.121	0.013	2.268	1.186~4.340
CXCR4	0.684	0.181	14.289	0.000	1.982	1.390~2.826
CXCR7	0.724	0.270	7.215	0.007	2.063	1.215~3.502

注:—表示无数据。

表 5 各危险因素单项及 4 项联合应用对结肠癌患者术后肝转移的预测价值

指标	AUC(95%CI)	最佳截断值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度	P
临床综合体征	0.748(0.683~0.823)	*	0.758	0.738	0.496	0.744	<0.05
CXCL12	0.707(0.640~0.864)	14 ng/L	0.710	0.703	0.413	0.705	<0.05
CXCR4	0.723(0.652~0.880)	50 ng/L	0.694	0.752	0.446	0.734	<0.05
CXCR7	0.737(0.685~0.807)	6.5 pg/L	0.742	0.731	0.473	0.734	<0.05
4 项联合应用	0.854(0.781~0.911)	1.3	0.839	0.841	0.680	0.841	<0.05

注:4 项联合应用的最佳截断值按联合预测模型计算; * 表示临床综合体征的阈值实值为脉管侵犯、TNM III 期、淋巴结转移 3 个指标有 2 个或全部为阳性(是)。

3 讨 论

结肠癌是消化系统中一种常见的恶性肿瘤,好发于 40~50 岁的人群。结肠癌的临床症状可表现为排便习惯改变、便血或腹部胀气、消化不良、腹痛等,早期可能由于没有明显的症状而不易被发现及诊治。虽然结肠癌的常见治疗策略——手术、放疗、化疗、免疫和靶向治疗使结直肠癌的病死率有所下降,但 50 岁以下人群中被诊断出患有早发性结肠癌的情况在全球范围内持续上升^[9]。结肠癌通常会发生远处器官转移,其中以肝转移最常见。CXCL12 是一种稳态 CXC 趋化因子,目前已知有 7 个 CXC 趋化因子受体。近年来,人们对 CXCL12 及其受体在肿瘤进展中的作用的认知有了重大进展。CXCL12 可以激活其受体 CXCR4 和 CXCR7,调节肿瘤细胞的生长、侵袭和转移,从而参与癌症的发生和发展^[10]。CXCL12 与其受体 CXCR4 和 CXCR7 结合,从而促进结肠癌远处转移^[11]。CXCL12 分泌于肝脏、骨髓和肺组织中进而发挥作用^[12],这些部位是结肠癌转移的最常见部位, CXCL12 可增强结直肠癌细胞的转移潜力^[13],癌细胞依赖于 CXCL12 的表达来迁移至这些部位^[14]。CXCR4 是一种极为保守的跨膜 G 蛋白偶联受体,由 352 个氨基酸残基组成,包括一个氨基(N)末端、3 个细胞外环、3 个细胞内环、7 个跨膜(TM)螺旋和 1 个羧基(C)末端^[5]。CXCR4 被发现在结肠癌等多种癌症中表达^[15]。CXCL12 是与 CXCR4 结合的唯一已被确认的趋化因子^[16-17]。CXCL12 与其配体 CXCR4 共同调控多种下游信号传导通路,在癌细胞的生长、分化和转移中扮演重要角色^[18-19]。CXCR7 是 G 蛋白偶联细胞表面受体家族中的一员,通常在许多肿瘤和肿瘤相关血管中高表达^[20-22]。CXCL12 与 CXCR7 的亲合力高于 CXCL12 与 CXCR4 的亲合力。最近的研究表明, CXCR7 与 CXCR4 一样,对癌细胞存活、迁移、黏附、血管生成和转移很重要^[23-24], MITCHELL 等^[25]认为 CXCR-4/7+CXCL-12 特征可能预测结肠癌患者的预后,并依此可能可以对结肠癌患者进行早期干预。尽管这些趋化因子和受体的表达已被证明与晚期肿瘤和较差的预后有关,但血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 水平与结肠癌患者病理特征及术后肝转移的关系尚不明确,也少见相关报道。本研究基

于 CXCL12-CXCR4/CXCR7 轴探讨其与结肠癌患者病理特征及术后肝转移的关系,以期为早期诊断和干预结肠癌,提高结肠癌患者生存期,探索结肠癌的治疗与预后管理策略提供新的手段。

本研究结果发现,结肠癌组血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 水平明显高于对照组($P < 0.05$)。这说明血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 水平的升高与结肠癌之间存在明显的关联。结肠癌患者血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 水平升高的机制可能与肿瘤产生的趋化因子促进免疫抑制细胞的募集,从而诱导免疫抑制微环境有关^[26]。本研究结果还显示,血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 水平与结肠癌患者脉管侵犯、TNM 分期和淋巴结转移有关,这表明血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 参与了结肠癌恶性病理进展。本研究还发现,由脉管侵犯、TNM 分期 III 期、淋巴结转移构成的临床综合体征指标阳性以及血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平升高均被认为是导致结肠癌患者术后肝转移的独立危险因素。有研究发现, CXCR7 在大多数肿瘤相关血管上高表达^[27]。CXCL12-CXCR4 信号通路通过 Wnt/ β -catenin 信号通路刺激结直肠癌细胞的侵袭和上皮-间质转化(EMT)^[28],从而促进结直肠癌细胞疯狂生长、血管生成,甚至转移^[29],这可能是血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 水平在临床分期较高、存在脉管侵犯和淋巴结转移的结肠癌患者中升高的机制。在人结肠癌标本中, CXCL12-CXCR4 信号轴通过磷酸化 ERK 和激活 Ets-1 转录因子上调整合素 α - β 6 的表达,诱导结肠癌细胞朝特定方向迁移并在肝脏内发生转移^[30], CXCR4 阳性癌细胞可以募集到 CXCL12 高表达的器官,包括肝、肺和骨髓^[31-32],这可能是导致结肠癌肝转移的机制。据推测,脉管侵犯表明癌细胞侵入血管或淋巴管,通过血行转移到肝脏从而引发肝转移。而 TNM 分期 III 期和淋巴结转移是结肠癌患者的恶性病理特征,其肝转移更严重。ROC 曲线分析发现,血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 单独预测结肠癌患者术后肝转移风险的 AUC 分别为 0.707、0.723、0.737,而 4 项联合应用预测模型(包含临床综合体征:脉管侵犯、TNM 分期 III 期、淋巴结转移)的 AUC 大于各指标单独预测,说明

血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 可作为结肠癌患者术后肝转移的辅助评估指标,且 4 项联合应用预测模型更能够显著增加其准确性和有效性,通过 CXCL12-CXCR4/CXCR7 轴联合临床综合体征指导结肠癌的临床治疗与预后管理。

综上所述,结肠癌患者血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 水平呈异常高表达,且与结肠癌患者脉管侵犯、TNM 分期、淋巴结转移等恶性病理特征有关。血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平是结肠癌患者术后肝转移的影响因素,且血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 及临床综合体征 4 项联合应用预测模型对结肠癌术后肝转移具有更高的预测价值。本研究存在一定局限性:(1)本研究为单中心研究,样本量较为有限,且随访时间较短,未来还需开展多中心、大样本、长随访的研究,以提供高级别循证医学证据;(2)由于时间仓促,本研究未探讨血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 水平与结肠癌患者预后的关系,期待未来开展相关研究进一步验证;(3)本研究仅从血清学层面初步探讨了血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 水平与结肠癌患者临床病理特征及术后肝转移的关系,未来还需开展更多的基础实验对 CXCL12-CXCR4/CXCR7 信号通路进行更深入的研究,以进一步研究 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 参与结肠癌的作用机制。

参考文献

[1] BILLER L H, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review [J]. JAMA, 2021, 325(7):669-685.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, GODING SAUER A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3):145-164.

[3] GAO A, YAN F, ZHOU E, et al. Molecular characterization and expression analysis of chemokine (CXCL12) from Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. Fish Shellfish Immunol, 2020, 104:314-323.

[4] BULE P, AGUIAR S I, AIRES-DA-SILVA F, et al. Chemokine-directed tumor microenvironment modulation in cancer immunotherapy [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18):9804.

[5] YANG Y, LI J, LEI W, et al. CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis in cancer: from mechanisms to clinical applications [J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(11):3341-3359.

[6] KHARE T, BISSONNETTE M, KHARE S. CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis in colorectal cancer: therapeutic target in preclinical and clinical studies [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14):7371.

[7] 国家卫生计生委医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015 版) [J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 9(6):961-973.

[8] 朱德祥, 任黎, 许剑民. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2023 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(1):

9-22.

[9] PATEL S G, KARLITZ J J, YEN T, et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(3):262-274.

[10] D'ALTERIO C, GIARDINO A, SCOGNAMIGLIO G, et al. CXCR4-CXCL12-CXCR7 and PD-1/PD-L1 in pancreatic cancer: CXCL12 predicts survival of radically resected patients [J]. Cells, 2022, 11(21):3340.

[11] WANG D, WANG X, SONG Y, et al. Exosomal miR-146a-5p and miR-155-5p promote CXCL12/CXCR7-induced metastasis of colorectal cancer by crosstalk with cancer-associated fibroblasts [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(4):380.

[12] IERANÖ C, D'ALTERIO C, GIARRA S, et al. CXCL12 loaded-dermal filler captures CXCR4 expressing melanoma circulating tumor cells [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(8):562.

[13] MA J, LIANG W, QIANG Y, et al. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits metastatic potential by down-regulating CXCL12/CXCR4 signaling axis in colorectal cancer [J]. Cell Commun Signal, 2021, 19(1):122.

[14] WU B, CHIEN E Y, MOL C D, et al. Structures of the CXCR4 chemokine GPCR with small-molecule and cyclic peptide antagonists [J]. Science, 2010, 330(6007):1066-1071.

[15] LV S, YANG Y, KWON S, et al. The association of CXCR4 expression with prognosis and clinicopathological indicators in colorectal carcinoma patients: a Meta-analysis [J]. Histopathology, 2014, 64(5):701-712.

[16] SCHYRR F, ALONSO-CALLEJA A, VIJAYKUMAR A, et al. Inducible CXCL12/CXCR4-dependent extramedullary hematopoietic niches in the adrenal gland [J]. Blood, 2024, 144(9):964-976.

[17] HUANG Z, TANG C, GAO J. Disruption of cholangiocyte-B cell crosstalk by blocking the CXCL12-CXCR4 axis alleviates liver fibrosis [J]. Cell Mol Life Sci, 2023, 80(12):379.

[18] ZHENG X, RUI S, WANG X F, et al. circPVT1 regulates medullary thyroid cancer growth and metastasis by targeting miR-455-5p to activate CXCL12/CXCR4 signaling [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1):157.

[19] BOCCHI M, DE SOUSA PEREIRA N, DE OLIVEIRA K B, et al. Involvement of CXCL12/CXCR4 axis in colorectal cancer: a mini-review [J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(7):6233-6239.

[20] CHEN Y, TENG F, WANG G, et al. Overexpression of CXCR7 induces angiogenic capacity of human hepatocellular carcinoma cells via the AKT signaling pathway [J]. Oncol Rep, 2016, 36(4):2275-2281.

[21] GENTILINI A, CALIGIURI A, RAGGI C, et al. CXCR7 contributes to the aggressive phenotype of cholangiocarcinoma cells [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(9):2246-2256. (下转第 189 页)

肺炎支原体感染诱发哮喘患儿血清 SDF-1、PGRN 水平及对预后的预测价值*

柴 航¹, 何 东², 曹 雷^{1△}

1. 陕西省榆林市星元医院新生儿科, 陕西榆林 719000; 2. 陕西省人民医院儿科, 陕西西安 712038

摘 要:目的 研究肺炎支原体(MP)感染诱发哮喘患儿血清基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、颗粒蛋白前体(PGRN)水平变化及其对预后的预测价值。**方法** 选择 2020 年 2 月至 2022 年 4 月在榆林市星元医院检查确诊并进行治疗的 268 例 MP 感染患儿, 根据是否诱发哮喘分为哮喘组和 MP 组。另选取同期于榆林市星元医院体检健康的儿童 125 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 SDF-1、PGRN、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-8(IL-8)、免疫球蛋白 E(IgE)水平; 采用肺功能测试仪检测所有研究对象用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、最大呼气中期流速(MMEF)。经治疗出院后对 MP 感染诱发哮喘患儿进行 6 个月的随访, 将临床症状恢复正常、CT 检测无异常的患儿归为预后良好组, 出现复发或其他情况的患儿归为预后不良组。采用 Pearson 相关分析 MP 感染诱发哮喘患儿血清 SDF-1、PGRN 水平与炎症因子、IgE 水平的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析影响 MP 感染诱发哮喘患儿预后的因素; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SDF-1、PGRN 对 MP 感染诱发哮喘患儿预后的预测价值。**结果** 与对照组相比, MP 组与哮喘组血清 SDF-1、CRP、IL-8、IgE 水平升高, 而血清 PGRN 水平及肺功能指标 FVC、FEV₁、MMEF 降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与 MP 组相比, 哮喘组血清 SDF-1、CRP、IL-8、IgE 水平升高, 而血清 PGRN 水平及肺功能指标 FVC、FEV₁、MMEF 降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。经随访, 预后良好组 89 例, 预后不良组 67 例。预后不良组血清 SDF-1、CRP、IL-8、IgE 水平高于预后良好组, 而血清 PGRN 水平低于预后良好组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。MP 感染诱发哮喘患儿血清 SDF-1 水平与 CRP、IL-8、IgE 水平呈正相关($P < 0.05$), PGRN 水平与 CRP、IL-8、IgE 水平呈负相关($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 有家族哮喘史及血清 SDF-1、CRP、IL-8、IgE 水平升高均是 MP 感染诱发哮喘患儿预后不良的危险因素($P < 0.05$), PGRN 水平升高是 MP 感染诱发哮喘患儿预后不良的保护因素($P < 0.05$)。血清 SDF-1、PGRN 单项及 2 项联合预测 MP 感染诱发哮喘患儿预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.787(95%CI: 0.714~0.848)、0.808(95%CI: 0.738~0.867)、0.883(95%CI: 0.822~0.929), 2 项联合预测的 AUC 大于 SDF-1、PGRN 单项预测($Z = 3.492, 2.966, P < 0.05$)。**结论** MP 感染诱发哮喘患儿血清 SDF-1 水平上升, PGRN 水平下降, SDF-1、PGRN 2 项联合预测 MP 感染诱发哮喘患儿预后不良的效能较高。

关键词:肺炎支原体; 哮喘; 基质细胞衍生因子-1; 颗粒蛋白前体; 预后

中图分类号: R446.1; R563.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)02-0184-06

Serum SDF-1 and PGRN levels in children patients with *Mycoplasma pneumoniae* infection-induced asthma and their predictive value for prognosis*

CHAI Hang¹, HE Dong², CAO Lei^{1△}

1. Department of Neonatology, Xingyuan Hospital, Yulin, Shaanxi 719000, China;

2. Department of Pediatrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 712038, China

Abstract: Objective To study the changes of serum stromal cell derived factor-1 (SDF-1) and progranulin (PGRN) levels in children patients with asthma induced by *Mycoplasma pneumoniae* (MP) infection and their predictive value for prognosis. **Methods** A total of 268 children patients with MP infection diagnosed and treated in Xingyuan Hospital of Yulin City from February 2020 to April 2022 were selected and divided into the asthma group and MP group according to whether or not asthma was induced. The other 125 healthy children undergoing physical examination in this hospital during the same period were selected as the control group. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of serum SDF-1, PGRN, C-reactive protein (CRP), interleukin-8 (IL-8) and immunoglobulin E (IgE) in all study subjects; the lung function

* 基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2020SF-187)。

作者简介: 柴航, 男, 主治医师, 主要从事新生儿消化、呼吸疾病方向的研究。△ 通信作者, E-mail: q05grf@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20241223.1026.004\(2024-12-24\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20241223.1026.004(2024-12-24))