

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.08.014

血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 水平对 宫颈癌复发的预测价值

徐 鸣, 全培青, 王秋梅, 张文倩, 俞剑娣, 张 璐
复旦大学附属妇产科医院妇科, 上海 200090

摘 要:目的 探讨血清趋化因子 C-X-C 基元配体 12(CXCL12)及其受体 CXCR4、CXCR7 水平在宫颈癌复发中的预测价值。方法 选择 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在该院行手术治疗的 113 例宫颈癌患者为宫颈癌组,另选择同期 75 例诊断为宫颈上皮内瘤病变(CIN)患者和 45 例体检健康女性分别作为 CIN 组和对照组。采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平。结果 宫颈癌组血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平高于 CIN 组和对照组($P<0.05$),CIN 组血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平高于对照组($P<0.05$)。手术后宫颈癌患者血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平较手术前降低($P<0.05$)。血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平在不同临床分期、浸润深度和有无淋巴转移、血管浸润的宫颈癌患者中差异有统计学意义($P<0.05$),在不同年龄、病理类型、肿瘤最大径、组织分化程度和是否绝经的宫颈癌患者中差异无统计学意义($P>0.05$)。宫颈癌复发组血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平高于未复发组($P<0.05$)。血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 联合检测预测宫颈癌复发的曲线下面积为 0.969,高于 CXCL12、CXCR4、CXCR7 单独检测的 0.791、0.804、0.856($Z=2.977, 2.955, 2.437, P<0.05$)。结论 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 参与了宫颈癌的发生、发展过程,3 项指标联合检测对宫颈癌复发具有重要的预测价值。

关键词:宫颈癌; 趋化因子 C-X-C 基元配体; 趋化因子受体; 复发

中图分类号:R737.33

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)08-1065-05

Predictive value of serum levels of CXCL12 and its receptors CXCR4 and CXCR7 in recurrence of cervical cancer

XU Ming, QUAN Peiqing, WANG Qiumei, ZHANG Wenqian, YU Jiandi, ZHANG Lu

Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to
Fudan University, Shanghai 200090, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of the serum levels of chemokine C-X-C motif ligand 12 (CXCL12) and its receptors CXCR4 and CXCR7 in the recurrence of cervical cancer. **Methods** A total of 113 cervical cancer patients who underwent surgical treatment in this hospital from January 2016 to December 2017 were selected as the cervical cancer group, and 75 patients diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and 45 healthy women were selected as the CIN group and the control group during the same period, respectively. The serum levels of CXCL12, CXCR4 and CXCR7 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The serum levels of CXCL12, CXCR4 and CXCR7 in the cervical cancer group were higher than those in the CIN group and the control group ($P<0.05$), and the serum levels of CXCL12, CXCR4 and CXCR7 in the CIN group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There were statistically significant differences in the serum levels of CXCL12, CXCR4 and CXCR7 in cervical cancer patients with different clinical stages, depth of invasion and with or without lymphatic metastasis and vascular invasion ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in the serum levels of CXCL12, CXCR4 and CXCR7 in cervical cancer patients with different age, pathological type, maximum tumor diameter, degree of tissue differentiation and with or without menopause ($P>0.05$). The serum levels of CXCL12, CXCR4 and CXCR7 were related to clinical stage, lymphatic metastasis, depth of invasion and vascular invasion of cervical cancer ($P<0.05$), but not related to age, menopause, pathological type, maximum tumor diameter and degree of tissue differentiation ($P>0.05$). The serum levels of CXCL12, CXCR4 and CXCR7 in the cervical cancer recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ($P<0.05$). The area under the curve of the combined detection of serum CXCL12, CXCR4 and CXCR7 for the prediction of cervical cancer recurrence was 0.969, which was higher than that of 0.791, 0.804 and 0.856 for the detection of CXCL12, CXCR4 and CX-

作者简介:徐鸣,女,护师,主要从事宫颈癌早期诊断和干预方面的研究。

本文引用格式:徐鸣,全培青,王秋梅,等.血清 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 水平对宫颈癌复发的预测价值[J].检验医学与临床,2022,19(8):1065-1069.

CR7 alone ($Z=2.977, 2.955, 2.437, P<0.05$). **Conclusion** CXCL12 and its receptors CXCR4 and CXCR7 are involved in the occurrence and development of cervical cancer. The combined detection of the three indicators has important predictive value for cervical cancer recurrence.

Key words: cervical cancer; chemokine C-X-C motif ligand 12; chemokine receptor; recurrence

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,仅次于乳腺癌的发病率,死亡率位居第 4 位。我国每年宫颈癌新发患者 13 万例,占全球宫颈恶性肿瘤新发患者的 28%,且近年来恶性肿瘤患病呈年轻化趋势^[1-2]。宫颈癌早期症状常常不典型,待出现症状和体征后,一般肿瘤都有浸润,并且预后较差。由于缺乏早期诊断宫颈癌的特异性肿瘤标志物,因此,寻找对宫颈癌早期诊断特异度和灵敏度高的指标成为研究热点^[3-4]。趋化因子是一类重要的免疫调节因子,可以通过与 G 蛋白偶联受体进行相互作用,引起靶细胞的支架重构,并黏附于内皮细胞,进行定向的迁移。趋化因子 C-X-C 基元配体 12(CXCL12)与其特异性的受体结合,通过信号通路引起细胞增殖和迁移,在肿瘤的发生和发展过程中均有重要作用^[5-6]。在对乳腺癌患者的研究中发现 CXCL12 及其受体(CXCR4 和 CXCR7)是影响患者生存情况的独立危险因素,其在乳腺癌的发生和转移过程中具有重要作用,是乳腺癌诊断的重要生物标志物^[7]。但 CXCL12 及其受体是否参与了宫颈癌的发生过程仍不清楚,本研究检测宫颈癌患者血清 CXCL12 及其受体表达水平,探讨其对宫颈癌复发的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在本院妇科行手术治疗的 113 例宫颈癌患者为宫颈癌组,年龄 32~75 岁,平均(46.72±10.38)岁。纳入标准:所有患者符合国际妇产科联合会分类和诊断标准,并经病理检查确诊为宫颈癌;均接受手术治疗;术前未接受放疗、化疗和激素治疗等。排除标准:其他恶性肿瘤;肝炎、结核和急性肺炎等急、慢性炎症;免疫性和血液性疾病。选择本院同期 75 例诊断为宫颈上皮内瘤病变(CIN)的患者为 CIN 组,年龄 35~76 岁,平均(46.27±9.27)岁。另选择同期本院 45 例体检健康女性为对照组,年龄 32~78 岁,平均(46.92±11.82)岁。3 组年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核通过,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和检测 分别于宫颈癌患者入院时、手术后,CIN 患者初次就诊时,以及健康体检者体检当天采集所有受试者肘静脉血约 5 mL 左右,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,放置在一 80 ℃ 冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附试验测定血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平,所有试剂盒购自 R&D 公司,检测过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 观察指标 记录各组血清 CXCL12、CXCR4、

CXCR7 水平,分析其与宫颈癌患者临床病理特征的关系,及其对宫颈癌患者 3 年内复发的预测价值。

1.2.3 随访 以患者术后第 1 天作为随访起点,采用电话、微信、QQ,住院和门诊相结合的方式对患者随访 3 年。第 1 年每 3 个月随访 1 次,之后每 6 个月随访 1 次。所有患者无死亡,均参与了随访,以宫颈癌患者出现复发为终点事件。根据是否出现终点事件,将宫颈癌患者分为复发组和未复发组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件包进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 比较,2 组间比较采用 t 检验,同组手术前后比较采用配对 t 检验。计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 检测对宫颈癌复发的预测效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平比较 宫颈癌组手术前血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平明显高于 CIN 组和对照组($P<0.05$),CIN 组血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平明显高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组血清 CXCL12、CXCR4 和 CXCR7 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CXCL12 (pg/L)	CXCR4 (pg/mL)	CXCR7 (ng/L)
对照组	45	4.72±1.34	20.73±2.73	1.83±0.67
CIN 组	75	6.43±1.75 ^a	27.72±4.28 ^a	2.76±0.93 ^a
宫颈癌组	113	11.79±2.48 ^{ab}	55.75±11.46 ^{ab}	5.07±1.21 ^{ab}
<i>F</i>		275.721	439.912	229.604
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 CIN 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 宫颈癌患者手术前、后血清 CXCL12、CXCR4 和 CXCR7 水平比较 宫颈癌患者手术后血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平分别为(5.82±1.27)pg/L、(21.82±3.28)pg/mL、(1.97±0.76)ng/L,与手术前比较,均明显降低($t=22.777, 30.258, 23.062, P<0.05$)。

2.3 宫颈癌患者手术前血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平与宫颈癌患者临床病理特征的关系 血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平在不同临床分期、浸润深度和有无淋巴转移、血管浸润的宫颈癌患者中差异有统计学意义($P<0.05$),在不同年龄、病理类型、肿瘤最大径、组织分化程度和是否绝经的宫颈癌患者中

差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.4 复发组与未复发组宫颈癌患者血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平比较 复发组 21 例,未复发组

92 例。复发组血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平明显高于未复发组($P<0.05$),见表 3。

表 2 宫颈癌患者血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平与临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

临床病理特征	n	CXCL12(pg/L)			CXCR4(pg/mL)			CXCR7(ng/L)		
		水平($\bar{x}\pm s$)	t/F	P	水平($\bar{x}\pm s$)	t/F	P	水平($\bar{x}\pm s$)	t/F	P
年龄(岁)			1.270	0.207		1.770	0.079		0.074	0.941
>45	44	12.16 $\pm$ 2.24			58.11 $\pm$ 10.27			5.08 $\pm$ 1.29		
$\leq$ 45	69	11.55 $\pm$ 2.61			54.24 $\pm$ 11.99			5.06 $\pm$ 1.17		
绝经			1.461	0.147		1.826	0.070		0.075	0.940
是	41	12.24 $\pm$ 2.16			58.33 $\pm$ 10.40			5.08 $\pm$ 1.31		
否	72	11.53 $\pm$ 2.62			54.27 $\pm$ 11.85			5.06 $\pm$ 1.16		
病理类型			0.830	0.408		1.393	0.166		1.591	0.114
鳞状细胞癌	101	11.72 $\pm$ 2.58			55.23 $\pm$ 11.77			5.13 $\pm$ 1.88		
腺癌	12	12.35 $\pm$ 1.23			60.09 $\pm$ 7.41			4.55 $\pm$ 1.34		
肿瘤最大径(cm)			0.644	0.521		0.971	0.334		1.161	0.248
>5	55	11.94 $\pm$ 2.17			56.82 $\pm$ 10.70			5.20 $\pm$ 1.28		
$\leq$ 5	58	11.64 $\pm$ 2.75			54.73 $\pm$ 12.15			4.94 $\pm$ 1.14		
组织分化程度			1.285	0.281		1.564	0.214		1.977	0.143
高分化	32	11.36 $\pm$ 3.10			56.50 $\pm$ 13.20			56.50 $\pm$ 13.20		
中分化	61	11.78 $\pm$ 2.36			54.21 $\pm$ 10.28			54.21 $\pm$ 10.28		
低分化	20	12.49 $\pm$ 1.46			59.24 $\pm$ 11.64			4.76 $\pm$ 11.52		
临床分期			2.507	<0.001		2.333	0.021		3.662	<0.001
IA2 期	61	11.26 $\pm$ 2.06			53.47 $\pm$ 9.77			4.70 $\pm$ 0.97		
IIA+IIB 期	52	12.41 $\pm$ 2.79			58.42 $\pm$ 12.76			5.50 $\pm$ 1.33		
淋巴转移			5.063	<0.001		5.872	<0.001		6.813	<0.001
是	22	13.96 $\pm$ 2.74			67.05 $\pm$ 12.32			6.40 $\pm$ 1.26		
否	91	11.26 $\pm$ 2.11			53.01 $\pm$ 9.45			4.75 $\pm$ 0.96		
浸润深度			4.979	<0.001		2.200	0.030		4.068	<0.001
>1/2 肌层	42	13.16 $\pm$ 2.48			58.78 $\pm$ 13.60			5.63 $\pm$ 13.87		
$\leq$ 1/2 肌层	71	10.98 $\pm$ 2.11			53.95 $\pm$ 9.65			4.73 $\pm$ 0.96		
血管浸润			4.861	<0.001		3.309	<0.001		5.617	<0.001
是	32	13.43 $\pm$ 2.67			61.19 $\pm$ 13.84			5.97 $\pm$ 1.32		
否	81	11.14 $\pm$ 2.08			53.60 $\pm$ 9.65			4.71 $\pm$ 0.96		

表 3 复发组与未复发组宫颈癌患者血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CXCL12 (pg/L)	CXCR4 (pg/mL)	CXCR7 (ng/L)
未复发组	92	11.28 $\pm$ 2.11	53.15 $\pm$ 9.49	4.75 $\pm$ 0.95
复发组	21	14.03 $\pm$ 2.78	67.13 $\pm$ 12.62	6.48 $\pm$ 1.24
t		5.070	4.779	7.066
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 检测对宫颈癌复发的预测效能 绘制 CXCL12、CXCR4、CXCR7 检测预测宫颈癌复发的 ROC 曲线,分析结果显示,CXCL12、CXCR4、CXCR7 联合检测预测宫颈癌复发的曲线下面积(AUC)为 0.969,明显高于 CXCL12 的 0.791($Z=2.977, P=0.003$)、CXCR4 的 0.804($Z=2.955, P=0.003$)和 CXCR7 的 0.856($Z=2.437, P=0.015$),而 3 项指标单独检测预测宫颈癌复发的 AUC 差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4、图 1。

表 4 血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 对宫颈癌复发的预测效能分析

指标	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	AUC 的 95%CI
CXCL12	>13.10 pg/L	66.7	82.6	0.791	0.704~0.862
CXCR4	>67.13 pg/mL	61.9	96.7	0.804	0.719~0.873
CXCR7	>6.28 ng/L	57.1	100.0	0.856	0.778~0.915
CXCL12+CXCR4+CXCR7	—	90.5	95.7	0.969	0.918~0.992

注:—表示无此项。

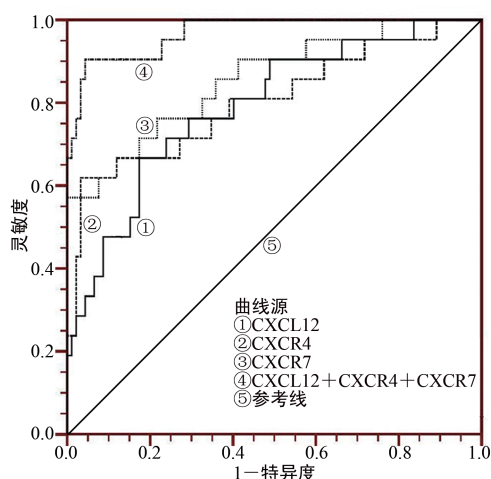


图1 血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 检测预测宫颈癌复发的 ROC 曲线

3 讨论

宫颈癌发生转移是一个多步骤的复杂过程,首先从原发肿瘤部位脱落,侵犯周围组织,并发生黏附,侵入淋巴管和血管,并将肿瘤细胞转移到其他部位,形成相同类型的继发性肿瘤。肿瘤在发生、发展过程中,多种细胞因子起到重要作用。近年来,“趋化吸引理论”已经成为肿瘤转移的研究热点。趋化因子是指由白细胞和其他基质细胞分泌,可以结合于内皮细胞表面,对中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞具有趋化和激活作用的细胞因子。趋化因子的作用是趋化细胞的迁移,使细胞从趋化因子信号增加的部位向趋化因子源处迁移。肿瘤转移是恶性肿瘤死亡的主要原因,早期诊断和早期干预,是提高肿瘤患者生存期的重要手段。

CXCL12 是目前研究比较多的趋化因子,主要包括 α 和 β 两种异构体,其与受体 CXCR4 结合的信息传递生物学轴在肿瘤细胞的增殖和迁移过程中具有重要作用^[8]。近年来大量的研究发现 CXCL12 与特异性受体 CXCR4 结合,参与了多种恶性肿瘤的转移过程^[9-10]。CXCR4 高表达的恶性肿瘤具有更强的侵袭能力,并且与淋巴转移也密切相关。本研究显示,宫颈癌组血清 CXCL12 和 CXCR4 水平较 CIN 组和对照组明显升高 ($P < 0.05$),而手术后宫颈癌组血清 CXCL12 和 CXCR4 水平较手术前明显降低 ($P < 0.05$),说明血清 CXCL12 和 CXCR4 水平升高与宫颈癌有明显的关系。在对宫颈癌的研究中发现, CXCR4-CXCL12 轴在宫颈癌转移中发挥着重要作用,包括调控肿瘤部位白细胞浸润,调节肿瘤细胞血管生成,激活免疫应答,刺激肿瘤细胞的增殖和转移,下调 CXCR4 的表达能够明显减少宫颈癌细胞的黏附能力^[11]。本研究发现,在临床分期高、有淋巴转移、浸润深度 $> 1/2$ 肌层和有血管浸润的宫颈癌患者中血清 CXCL12 和 CXCR4 水平更高 ($P < 0.05$),说明血清 CXCL12 和 CXCR4 水平与宫颈癌临床分期、淋巴转

移和浸润深度有密切关系。ROC 曲线分析显示,当血清 CXCL12 > 13.10 pg/L 时,其预测宫颈癌复发的灵敏度为 66.7%,特异度为 82.6%,AUC 为 0.791;当血清 CXCR4 > 67.13 pg/mL 时,其预测宫颈癌复发的灵敏度为 61.9%,特异度为 96.7%,AUC 为 0.804,说明 CXCL12 和 CXCR4 对宫颈癌复发均有一定的预测效能。当 CXCL12 和 CXCR4 水平达到最佳临界值时,是否需要采取进一步的干预措施,从而达到改善预后的目的,仍需要在未来的研究中进行明确。

本研究还显示,宫颈癌组血清 CXCR7 水平明显高于 CIN 组和对照组 ($P < 0.05$),说明 CXCR7 参与了宫颈癌的发生、发展。现已知 CXCR7 作为 CXCL12 的第二受体,其生物学功能与其在组织和器官中的表达水平和诱导信号的反应能力密切相关^[12]。CXCR7 既可以作为非信号受体,也可以作为信号受体,从而发挥不同的作用^[13]。CXCR7 作为非信号受体虽然不如其他 CXCR 受体一样与 G 蛋白偶联,激活下游通道,但不影响 CXCR7 和 CXCL12 结合后的内化作用^[14]。而 CXCR7 作为信号受体,与 CXCL12 结合后如何介导信号转导的机制仍不清楚,现有研究表明, CXCR7 可以协同 CXCR4 增强 CXCL12 介导 G 蛋白信号转导作用,提高细胞的增殖、迁移和黏附能力^[15];同时 CXCR7 可以作为 CXCL12 清道夫受体,可以清除肿瘤微环境中的 CXCL12,防止肿瘤细胞 CXCR4 的脱敏,促使 CXCR4 一直保持信号转导作用,促进肿瘤的发生、发展^[16]。现有研究证实, CXCR7-CXCL12 轴具有促进肿瘤增殖、血管生成和抗凋亡的作用,与 CXCR4-CXCL12 轴的生物效应一致^[17]。本研究证实宫颈癌患者血清 CXCR7 水平与临床分期、淋巴转移、浸润深度和血管浸润具有明显关系,而且宫颈癌复发组血清 CXCR7 水平明显高于未复发组 ($P < 0.05$)。当血清 CXCR7 > 6.28 ng/L 时,其预测宫颈癌复发的灵敏度为 57.1%,特异度为 100.0%,AUC 为 0.856,说明 CXCR7 对宫颈癌复发具有一定的预测价值。CXCL12、CXCR4、CXCR7 联合检测预测宫颈癌复发的 AUC 为 0.969,明显高于 3 项指标单独检测预测宫颈癌复发的 AUC ($P < 0.05$),说明联合检测预测宫颈癌复发的效能更高。当 3 项指标均达到最佳临界值时,对宫颈癌复发具有很高的预测效能,对于这些患者是否需要采取进一步干预措施,从而降低术后复发的发生率,需要进一步研究明确。

综上所述, CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 参与了宫颈癌的发生、发展过程,3 项指标联合检测对宫颈癌复发具有重要的预测价值。

参考文献

- [1] BUSKWOFIE A, DAVID-WEST G, CLARE C A. A re-

- view of cervical cancer: incidence and disparities[J]. J Natl Med Assoc, 2020, 112(2): 229-232.
- [2] CASTANHEIRA C P, SALLAS M L, NUNES R, et al. Microbiome and cervical cancer[J]. Pathobiology, 2021, 88(2): 187-197.
- [3] SHI X, WANG J, DAI S, et al. Apolipoprotein C1 (APOC1): a novel diagnostic and prognostic biomarker for cervical cancer[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 12881-12891.
- [4] WAN S, ZHAO H. Analysis of diagnostic and prognostic value of lncRNA MEG3 in cervical cancer[J]. Oncol Lett, 2020, 20(5): 183.
- [5] MOUSAVI A. CXCL12/CXCR4 signal transduction in diseases and its molecular approaches in targeted-therapy[J]. Immunol Lett, 2020, 217: 91-115.
- [6] ZHOU W, GUO S, LIU M, et al. Targeting CXCL12/CXCR4 axis in tumor immunotherapy[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(17): 3026-3041.
- [7] 李建, 杜翠琴, 赵卫东. CXCL12, CXCR4 及 CXCR7 表达检测对乳腺癌患者疾病意义探讨[J]. 癌症进展, 2016, 14(12): 1225-1229.
- [8] WANG D, WANG X, SI M, et al. Exosome-encapsulated miRNAs contribute to CXCL12/CXCR4-induced liver metastasis of colorectal cancer by enhancing M2 polarization of macrophages[J]. Cancer Lett, 2020, 474: 36-52.
- [9] CHEN L, ZHU M, YU S, et al. Arg kinase mediates CXCL12/CXCR4-induced invadopodia formation and invasion of glioma cells[J]. Exp Cell Res, 2020, 389(1): 111893.
- [10] MENG W, XUE S, CHEN Y. The role of CXCL12 in tumor microenvironment[J]. Gene, 2018, 641: 105-110.
- [11] ZHOU Y, CAO H B, LI W J, et al. The CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 chemokine axis: oncogenic properties, molecular targeting and synthetic and natural product CXCR4 inhibitors for cancer therapy[J]. Chin J Nat Med, 2018, 16(11): 801-810.
- [12] HUYNH C, DINGEMANSE J, MEYER ZU SCHWABEDISSEN H E, et al. Relevance of the CXCR4/CXCR7-CXCL12 axis and its effect in pathophysiological conditions[J]. Pharmacol Res, 2020, 161: 105092.
- [13] NAZARI A, KHORRAMDELAZAD H, HASSANSHAHI G. Biological/pathological functions of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 axes in the pathogenesis of bladder cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22(6): 991-1000.
- [14] XU L, LI C, HUA F, et al. The CXCL12/CXCR7 signaling axis promotes proliferation and metastasis in cervical cancer[J]. Med Oncol, 2021, 38(5): 58.
- [15] GUO J C, LI J, ZHOU L, et al. CXCL12-CXCR7 axis contributes to the invasive phenotype of pancreatic cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(38): 62006-62018.
- [16] KATSURA M, SHOJI F, OKAMOTO T, et al. Correlation between CXCR4/CXCR7/CXCL12 chemokine axis expression and prognosis in lymph-node-positive lung cancer patients[J]. Cancer Sci, 2018, 109(1): 154-165.
- [17] SHI Y, RIESE D J, SHEN J. The role of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 chemokine axis in cancer[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 574667.
- (收稿日期: 2021-08-12 修回日期: 2022-01-30)

(上接第 1064 页)

- of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology(ESC)[J]. Eur Heart J, 2016, 37(3): 267-315.
- [4] THYGESEN K, MAIR J, GIANNITSIS E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care[J]. Eur Heart J, 2012, 33(18): 2252-2257.
- [5] 张国正, 梁岩, 蒯亚晖, 等. 高敏心肌钙蛋白 I 浓度及变化诊断急性心肌梗死的中国人群临床应用研究[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(1): 44-49.
- [6] 韩敏, 沈清, 邵周俊, 等. 超敏肌钙蛋白 I 在急诊胸痛患者急性心肌梗死早期预测中的价值[J]. 中国医药导报, 2019, 16(3): 16-21.
- [7] 宋长广, 邢学新, 陈洪山, 等. 心肌损伤标志物联合检测在急性心肌梗死早期诊断中的价值[J/CD]. 中华诊断学电子杂志, 2019, 7(1): 26-30.
- [8] 张能, 张丹, 张煜, 等. 高敏心肌钙蛋白 I 动态变化在急性冠状动脉综合征早期诊断中的应用价值[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(1): 25-30.
- [9] BENJAMIN E J, VIRANI S S, CALLAWAY C W, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American heart association[J]. Circulation, 2018, 137(12): e67-e492.
- [10] 高润霖. 冠心病疾病负担: 中国出路[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(1): 1-4.
- [11] GONG X, ZHANG B, PIAO J, et al. High sensitive and multiple detection of acute myocardial infarction biomarkers based on a dual-readout immunochromatography test strip[J]. Nanomedicine, 2018, 14(4): 257-1266.
- [12] ANDRUCHOW J E, KAVSAK P A, MCRAE A D. Contemporary emergency department management of patients with chest pain: a concise review and guide for the High-Sensitivity troponin era[J]. Can J Cardiol, 2018, 34(2): 98-108.
- (收稿日期: 2021-09-06 修回日期: 2022-03-09)