

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.014

Galectin-3、VEGF-C、SFRP1 在宫颈鳞癌、宫颈上皮内瘤变及宫颈炎组织中的表达及其临床意义

刘 艳,冯 宁[△]

西安市中心医院妇产科,陕西西安 710003

摘要:目的 分析 Galectin-3、血管内皮生长因子 C(VEGF-C)、分泌型卷曲相关蛋白 1(SFRP1)在宫颈鳞癌、宫颈上皮内瘤变(CIN)及宫颈炎组织中的表达及其临床意义。方法 采集 2016 年 7 月至 2020 年 8 月在该院手术切除并经手术病理组织学证实为宫颈鳞癌标本 57 份,因 CIN 而行宫颈锥切或子宫全切的宫颈组织标本 57 份,另选取 48 份慢性宫颈炎活检标本;采用免疫组织化学法检测宫颈鳞癌、CIN 及宫颈炎组织中 Galectin-3、VEGF-C、SFRP1 阳性表达率,并分析其与宫颈鳞癌、CIN 临床病理特征的关系。结果 (1)Galectin-3、VEGF-C 阳性表达率在宫颈鳞癌、CIN、宫颈炎组织中依次降低($P < 0.05$);而宫颈鳞癌、CIN 中 SFRP1 阳性表达则较宫颈炎组织均明显下降($P < 0.05$);(2)Galectin-3、VEGF-C 阳性表达率随国际妇产科联盟(FIGO)分期及 CIN 分级增加而上升,且低分化程度组织阳性表达率高于中分化及高分化组织,CIN III 级阳性表达率高于 I 级、II 级($P < 0.05$);有淋巴结转移的宫颈鳞癌组织与无淋巴结转移的宫颈鳞癌组织中 Galectin-3 阳性表达率差异无统计学意义($P > 0.05$),而有淋巴结转移的宫颈鳞癌组织中 VEGF-C 阳性表达率高于无淋巴结转移的宫颈鳞癌组织中 VEGF-C 蛋白阳性表达率($P < 0.05$);(3)SFRP1 在宫颈鳞癌组织中的阳性表达率则随 FIGO 分期增加而下降,且低分化组织阳性表达率低于中分化及高分化组织,有淋巴结转移组织阳性表达率低于无淋巴结转移组织($P < 0.05$),同时不同分级的 CIN 中 SFRP1 阳性表达率虽差异无统计学意义($P > 0.05$),但 CIN III 级组织中 SFRP1 阳性表达率低于 I 级、II 级($P < 0.05$)。结论 Galectin-3、VEGF-C 高阳性表达、SFRP1 低阳性表达或与宫颈鳞癌 FIGO 分期、组织学分化程度、淋巴结转移及 CIN 分级有一定关联性,仍需进一步深入探究。

关键词: Galectin-3; 血管内皮生长因子 C; 分泌型卷曲相关蛋白; 宫颈鳞癌; 宫颈上皮内瘤变; 宫颈炎组织

中图分类号:R711.74

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)15-2073-05

Expression of Galectin-3, VEGF-C and SFRP1 in cervical squamous carcinoma, cervical intraepithelial neoplasia and cervicitis tissues and their clinical significance

LIU Yan, FENG Ning[△]

Department of Obstetrics and Gynecology, Xi'an Central Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China

Abstract: Objective To analyze the expression of Galectin-3, vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) and secretory frizzled related protein 1 (SFRP1) in cervical squamous carcinoma, cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervicitis tissues and their clinical significance. **Methods** A total of 57 cases of cervical squamous carcinoma tissue specimens which were resected by surgery and confirmed by surgery and histopathology, 57 cases of cervical tissue specimens resected by cervical conization or hysterectomy for CIN and 48 cases of chronic cervicitis specimens were collected from patients who were admitted to the hospital from July 2016 to August 2020. The positive expression rates of Galectin-3, VEGF-C and SFRP1 in cervical squamous carcinoma, CIN and cervicitis tissues were detected by immunohistochemical method, and their relationship with clinicopathological features of cervical squamous carcinoma and CIN was analyzed. **Results** The positive expression rates of Galectin-3, VEGF-C and SFRP1 showed a decrease trend in cervical squamous carcinoma, CIN, cervicitis tissues ($P < 0.05$), while the positive expression rate of SFRP1 was significantly lower in cervical squamous carcinoma and CIN than that in cervicitis tissues ($P < 0.05$). The positive expression rates of Galectin-3 and VEGF-C increased with the increase of FIGO stage and CIN classification, and the positive expression rate was higher in poorly differentiated tissues than in moderately differentiated and highly differentiated tissues, and higher in CIN grade III than that in grade I and II ($P < 0.05$). There was no difference in the positive expression rate of Galectin-3 between the cervical squamous cell carcinoma tissues with lymph node metastasis and those without lymph node metastasis ($P > 0.05$), while the positive expression

rate of VEGF-C in the cervical squamous cell carcinoma tissues with lymph node metastasis was higher than that without lymph node metastasis ($P < 0.05$). The positive expression rate of SFRP1 in cervical squamous carcinoma decreased with the increase of FIGO stage, and the positive expression was significantly lower in poorly differentiated tissues than that in moderately differentiated and highly differentiated tissues, and lower in tissues with lymph node metastasis than that in tissues without lymph node metastasis ($P < 0.05$). There was no significant difference in positive expression rate of SFRP1 between different classification of CIN ($P > 0.05$), but the positive expression rate of SFRP1 was significantly lower in CIN grade III tissues than in grade I and grade II tissues ($P < 0.05$). **Conclusion** The high positive expression of Galectin-3 and VEGF-C and low positive expression of SFRP1 may be related to the FIGO stage, histological differentiation degree, lymph node metastasis and clinical classification of CIN, and further exploration is still needed.

Key words: Galectin-3; vascular endothelial growth factor C; secretory frizzled related protein 1; cervical squamous carcinoma; cervical intraepithelial neoplasia; cervicitis tissue

Galectin-3 作为一种 β -半乳糖苷结合蛋白,其相对分子质量约 31×10^3 , 是半乳糖凝集素家族中唯一具有嵌合结构的成员,其不仅包含环绕于碳水化合物结合位点的 Galectin 家族共有的球形结构,能特异性识别并结合 β -半乳糖残基,也合并 12 个氨基酸残基的氨基末端结构域,可与糖复合物细胞表面结合从而发挥对应功能,同时还富含甘氨酸、脯氨酸等类 α -胶原序列,是基质金属蛋白酶(MMP)底物^[1]。而血管内皮生长因子 C(VEGF-C) 又称 VEGF 相关蛋白,作为 VEGF 家族新成员,也是迄今为止发现的唯一淋巴管内皮细胞刺激因子;分泌型卷曲相关蛋白 1(SFRP1) 则作为核心元件参与 Wnt 信号传导通路,在肿瘤的形成、进展中发挥重要作用^[2]。近年来,有研究指出 Galectin-3、VEGF-C、SFRP1 皆与宫颈鳞癌、宫颈上皮内瘤变(CIN)及宫颈炎等宫颈病变的发生、发展有密切关联^[3]。鉴于此,现采集临床标本着重对 Galectin-3、VEGF-C、SFRP1 在宫颈鳞癌、CIN 及宫颈炎组织中的表达及其临床意义进行分析,旨在为宫颈病变的早期诊断及治疗提供理论及实验依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采集 2016 年 7 月至 2020 年 8 月在本院手术切除并经手术病理组织学证实为宫颈鳞癌的标本 57 份,术前均未经放疗或化疗,年龄 40~65 岁,平均(50.27±6.12)岁;采集因 CIN 而行宫颈锥切或子宫全切的宫颈组织标本 57 份,年龄 31~55 岁,平均(40.27±3.85)岁;另选取 48 份慢性宫颈炎活检标本,年龄 21~50 岁,平均(31.66±4.27)岁。所纳入病例标本均有明确病理组织学诊断证据^[4],标本纳入前患者均未接受任何治疗,标本采集均经患者知情同意,并签署研究相关同意书。

1.2 方法 Galectin-3、VEGF-C、SFRP1 的表达情况均采用免疫组织化学法检测,鼠抗人 Galectin-3 单克隆抗体、兔抗人多克隆抗体 VEGF-C、免疫组织化学 Elivison™ Plus 试剂盒、DAB 酶底物显色试剂盒(DAB-0031)、磷酸盐缓冲液均来自福建迈新生物科技,兔抗人多克隆抗体购自北京博奥森生物科技,具

体操作如下:(1)将浸泡(浸泡溶液为重铬酸钾)24 h 的载玻片冲洗后 60 °C 烤箱烤干后,再次置入 1:10 多聚-L-赖氨酸溶液中浸泡 5 s 沥干,并 60 °C 烤箱烤干备用;(2)标本采集后常规应用福尔马林固定,石蜡包埋,将其连续切成厚度 4 μ m 的组织切片,并置入 70 °C 热水展开,将展开处理后的洁净载玻片置于室温干燥,时间为 10 min,再置于 60 °C 烤箱烘烤 30 min;(3)采用增强聚合物法进行免疫组织化学染色处理,先常规二甲苯脱蜡及酒精梯度脱水处理后使用磷酸盐缓冲液冲洗,重复 3 次,3 分钟/次,再将 3% H_2O_2 滴于切片组织,每个切片 1 滴,室温孵育 10 min 后磷酸盐缓冲液冲洗,重复 3 次,3 分钟/次,阻断内源性过氧化物酶活性后进行抗原修复,修复后除去磷酸盐缓冲液,并将每张切片加入 1 滴相应第一抗体,4 °C 过夜,磷酸盐缓冲液冲洗 3 次,3 分钟/次,再次除去磷酸盐缓冲液,分别将每张切片滴加 1 滴聚合物增强剂,室温孵育 20 min,磷酸盐缓冲液冲洗 3 次,3 分钟/次,再次除去磷酸盐缓冲液,切片滴加 1 滴酶标抗鼠/兔聚合物,室温孵育 30 min,磷酸盐缓冲液冲洗 3 次,5 分钟/次,再次除去磷酸盐缓冲液,切片滴加 1 滴二甲联苯胺液,显微镜下观察 3~10 min,若显色为阳性则终止显色,最后蒸馏水冲洗、苏木素复染,0.1% HCl 分化,自来水冲洗,蓝化,切片经二甲苯透明,梯度浓度乙醇脱水后采用中性树胶封固,晾干后在 400 倍镜下观察结果。

1.3 Galectin-3、VEGF-C、SFRP1 阳性表达评价标准 均在显微镜($\times 400$)下选取 5 个代表性区域进行观察并计数,Galectin-3 阳性评价标准:细胞质内可见棕黄色颗粒均提示阳性表达,其中棕黄色颗粒占总细胞总数的百分比 $> 75\%$ 皆为强阳性(+++)、棕黄色颗粒占总细胞总数的 50%~75% 为中度阳性(++)、棕黄色颗粒占总细胞总数的 25%~<50% 为阳性(+)、棕黄色颗粒占总细胞总数的百分比 $< 25\%$ 则为阴性(-);VEGF-C、SFRP1 蛋白阳性评价标准:细胞质内可见淡黄色至棕黄色颗粒均提示 VEGF-C 阳性表达,而细胞质及细胞膜呈棕黄色颗粒则提示 SFRP1

阳性表达,将着色情况按强度依次分为无(0分)、弱阳性(1分)、中等阳性(2分)、强阳性(3分),阳性细胞数占细胞总数的百分比分级为无阳性细胞(0分)、阳性细胞数占细胞总数的百分比<25%(1分)、阳性细胞数占细胞总数的25%~<50%(2分)、阳性细胞数占细胞总数的50%~75%(3分)、阳性细胞数占细胞总数的百分比>75%(4分),以阳性细胞着色强度及阳性细胞占细胞总数的百分比综合评估阳性表达等级,0分为阴性(-)、1~2分为阳性(+),3~4分为中阳性(++),5~7分为强阳性(+++).

1.4 观察指标 (1)Galectin-3、VEGF-C、SFRP1蛋白在宫颈鳞癌、CIN及宫颈炎组织中的表达情况;(2)不同国际妇产科联盟(FIGO)分期、组织学分化程度及是否有淋巴结转移的宫颈鳞癌及不同分级的CIN组织中Galectin-3、VEGF-C、SFRP1阳性表达率。

1.5 统计学处理 采用SPSS19.0软件进行数据处理及统计分析。计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Galectin-3、VEGF-C、SFRP1在宫颈鳞癌、CIN及宫颈炎组织中的表达情况 Galectin-3、VEGF-C、SFRP1在宫颈鳞癌、CIN及宫颈炎组织中的阳性表达率差异有统计学意义($P<0.05$);宫颈鳞癌、CIN、宫颈炎组织中Galectin-3、VEGF-C阳性表达率依次降

低($P<0.05$);宫颈鳞癌、CIN中SFRP1阳性表达率均低于宫颈炎组织($P<0.05$);宫颈鳞癌、CIN中Galectin-3、SFRP1阳性表达率差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 Galectin-3、VEGF-C、SFRP1与宫颈鳞癌、CIN的临床病理特征的关系 Galectin-3阳性表达率随FIGO分级增加而上升($P<0.05$),低分化组织阳性表达率高于中分化及高分化组织($P<0.05$),且随CIN分期增加而上升($P<0.05$),但淋巴结转移的宫颈鳞癌组织与无淋巴结转移的宫颈鳞癌组织中Galectin-3阳性表达率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。VEGF-C阳性表达率随FIGO分期增加而上升($P<0.05$),且低分化组织阳性表达率高于中分化及高分化组织($P<0.05$),淋巴结转移的宫颈鳞癌组织中VEGF-C阳性表达率高于无淋巴结转移的宫颈鳞癌组织($P<0.05$),虽然不同分级的CIN组织中VEGF-C阳性表达水平差异无统计学意义($P>0.05$),但CINⅢ级阳性表达率明显高于Ⅰ级、Ⅱ级($P<0.05$);SFRP1在宫颈鳞癌组织中的阳性表达率随FIGO分期增加而下降($P<0.05$),且低分化组织阳性表达率低于中分化及高分化组织($P<0.05$),有淋巴结转移组织低于无淋巴结转移组织($P<0.05$),CINⅢ级组织中SFRP1阳性表达率低于Ⅰ级、Ⅱ级($P<0.05$)。见表2。

表1 Galectin-3、VEGF-C、SFRP1蛋白在宫颈鳞癌、CIN及宫颈炎组织中的表达情况[n(%)]

组织类型	n	Galectin-3		VEGF-C		SFRP1	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
宫颈鳞癌	57	35(61.40)	22(38.60)	38(66.67)	19(33.33)	25(43.86)	32(56.14)
CIN	57	30(52.83)	27(47.37)	29(50.88)	28(49.12)	28(50.88)	28(49.12)
宫颈炎	48	12(25.00)	36(75.00)	12(25.00)	36(75.00)	38(79.17)	10(20.83)
χ^2		14.764		18.263		14.490	
P		<0.001		<0.001		<0.001	

表2 Galectin-3、VEGF-C、SFRP1蛋白与宫颈鳞癌、CIN的临床病理特征的关系分析[n(%)]

临床病理特征	n	Galectin-3		VEGF-C		SFRP1	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
FIGO分期							
Ⅰ期	28	9(32.14)	21(75.00)	16(57.14)	12(42.86)	14(50.00)	14(50.00)
Ⅱ期	10	6(60.00)	4(40.00)	6(60.00)	4(40.00)	2(20.00)	8(80.00)
Ⅲ期	19	15(78.95)	4(21.05)	14(73.68)	5(26.32)	1(5.26)	18(94.74)
χ^2		11.555		4.354		11.383	
P		0.003		0.037		0.003	
组织学分化程度							
高分化	13	5(38.46)	8(61.54)	5(38.46)	8(61.54)	9(69.23)	4(30.77)
中分化	14	11(78.57)	3(21.43)	7(50.00)	7(50.00)	6(42.86)	8(57.14)
低分化	30	25(83.33)	5(16.67)	26(86.67)	4(13.33)	5(16.67)	25(83.33)

续表 2 Galectin-3、VEGF-C、SFRP1 蛋白与宫颈鳞癌、CIN 的临床病理特征的关系分析[n(%)]

临床病理特征	n	Galectin-3		VEGF-C		SFRP1	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
χ^2		9.450		11.804		11.494	
P		0.009		0.003		0.003	
是否淋巴结转移							
有	25	21(84.00)	4(16.00)	20(80.00)	5(20.00)	7(28.00)	18(72.00)
无	32	27(84.38)	5(15.63)	15(46.88)	17(53.13)	19(59.38)	13(40.63)
χ^2		0.107		7.639		5.472	
P		0.743		0.006		0.019	
CIN 分级							
I 级	16	4(25.00)	12(75.00)	1(6.25)	15(93.75)	11(68.75)	5(31.25)
II 级	20	6(30.00)	14(70.00)	1(5.00)	19(95.00)	5(25.00)	15(75.00)
III 级	21	14(66.67)	7(33.33)	5(23.81)	16(76.19)	4(19.05)	17(80.95)
χ^2		8.326		4.121		11.237	
P		0.015		0.127		0.003	

3 讨 论

Galectin-3 存在于胃黏膜、乳腺上皮、单核细胞等多种人体正常组织及胃癌、乳腺癌等多种肿瘤组织中,可通过与细胞内糖蛋白、细胞表面分子、细胞外基质蛋白的作用参与至细胞的增殖、黏附、凋亡,并诱导血管新生、信使 RNA 前提剪接等,在肿瘤的发生、发生、浸润、转移中发挥重要作用^[5]。本研究中,宫颈鳞癌组织中 Galectin-3 阳性表达率明显高于 CIN、宫颈炎组织,且 Galectin-3 阳性表达率随 FIGO 分期的进展而上升,低分化宫颈鳞癌中 Galectin-3 阳性表达率也明显高于中分化、高分化宫颈鳞癌组织,且随 CIN 分级增加而上升($P < 0.05$),但淋巴细胞转移的宫颈鳞癌组织中 Galectin-3 阳性表达率与无淋巴细胞转移组织比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。陈立江等^[6]应用免疫组织化学法检测 Galectin-3 阳性表达后也指出, Galectin-3 在宫颈癌组织中的阳性表达率明显高于 CIN 组织及正常宫颈组织,且其阳性表达率与病理分级呈正相关,但该研究中,有淋巴结转移组织中 Galectin-3 阳性表达率高于无淋巴结转移组织,这与本研究结果略有差异。DIETLMIEIER 等^[7]发现,宫颈鳞癌组织中 Galectin-3 阳性表达率亦高于正常宫颈组织,且在不同分级的 CIN 组织中表达无明显差异, Galectin-3 阳性表达与 FIGO 分期、组织分级、淋巴结转移有密切关联,且无淋巴结转移宫颈鳞癌组织中 Galectin-3 阳性表达高于有淋巴结转移组织,分析不同研究结果的差异可能与标本取样差异有关,但由此可见, Galectin-3 阳性表达与淋巴结转移的关系研究仍需进一步探讨。

本研究中,VEGF-C 在宫颈鳞癌、CIN、宫颈炎组织中的阳性表达率逐渐增加,且 VEGF-C 阳性表达率随 FIGO 分期的增加而上升,低分化宫颈鳞癌组织中

Galectin-3 阳性表达率明显高于中分化及高分化组织,有淋巴结转移的宫颈鳞癌组织中 Galectin-3 阳性表达率高于无淋巴结转移宫颈鳞癌组织($P < 0.05$)。研究证明,VEGF-C 在促进肿瘤血管形成中扮演着重要角色,并直接参与宫颈鳞癌血管的形成,VEGF-C 的高阳性表达为肿瘤生长提供了有利条件^[8];而吉洁等^[9]证实,宫颈癌组织中 VEGF-C 阳性表达率明显高于 CIN 组织,但 VEGF-C 在宫颈慢性炎症组织中未见阳性表达,且 VEGF-C 阳性表达率随宫颈癌临床分期、病理组织学分期的进展而升高,有淋巴结转移组织中 VEGF-C 阳性表达率高于无淋巴结转移组织, CIN III 级组织中 VEGF-C 阳性表达率高于 CIN I、II 级,这与本研究结果相符,均提示 VEGF-C 高表达与宫颈鳞癌组织学分化程度、淋巴结转移情况等密切相关,分析 VEGF-C 可通过对宫颈鳞癌组织周围及内部淋巴管的生成促进肿瘤细胞淋巴结转移,受人乳头瘤病毒持续感染的宫颈上皮高表达 VEGF-C,最终诱导淋巴管新生,与其他致癌危险因素共同加速 CIN 进展至宫颈癌,并发生转移^[10-12]。

有研究表明, Wnt 信号通道参与宫颈癌的发生、发展,而 SFRP1 属于分泌型糖蛋白家族,与卷曲蛋白(FZ)具有较高的同源性,可直接作用于 Wnt 信号通道并组织 Wnt 与 FZ 结合,抑制 Wnt 信号通道激活,通过对 SFRP1 启动子的甲基化后可抑制 SFRP1 的表达,从而导致肿瘤的发生,故认为 SFRP1 在肿瘤的发生中发挥一定的调节作用^[13-15]。而本研究中,宫颈鳞癌及 CIN 组织中 SFRP1 阳性表达率明显低于宫颈炎组织,但 SFRP1 阳性表达率在宫颈鳞癌及 CIN 组织中差异无统计学意义($P > 0.05$)。YANG 等^[16]针对肺腺癌患者的研究也指出, SFRP1 在肺腺癌组织中的阳性表达率高于癌旁组织,其与肺腺癌组织分化程

度、临床分期及淋巴结转移密切相关,且组织分化程度越低,SFRP1 表达率越低,有淋巴结转移组织 SFRP1 阳性表达率明显低于无淋巴结转移组织,这与本研究结果一致。有研究表明,胃癌组织中 SFRP1 阳性表达率较低,且临床分期越高,分化程度越低,SFRP1 阳性表达率越低,这与本研究结果一致,但该研究指出,有淋巴结转移的胃癌组织中 SFRP1 蛋白阳性表达率低于无淋巴结转移组织,这与本研究结果有差异^[17]。另有研究发现,外泌体 miR-196a-1 高表达水平与胃癌低生存率明显相关。高侵袭性胃癌细胞分泌含有 miR-196a-1 的外泌体,异位表达的 miR-196a-1 通过靶向 SFRP1 促进低侵袭性胃癌细胞的侵袭^[18-20]。

Galectin-3、VEGF-C、SFRP1 或与宫颈鳞癌、CIN 及宫颈炎等宫颈病变的发生、发展有密切关联,但至今尚未完全明了,仍有极大深入探究的空间,需大量科学、严谨的临床试验予以进一步补充、论证及完善,为宫颈鳞癌、CIN 的诊断、评估及治疗提供新思路。

综上所述,Galectin-3、VEGF-C、SFRP1 在宫颈病变的发生、发展中发挥重要作用,Galectin-3、VEGF-C、SFRP1 与宫颈鳞癌、CIN 及宫颈炎等宫颈病变的关系仍需更严谨、更大样本量的研究予以深入探究。

参考文献

[1] NANGIA M P, HOGAN V, RAZ A. Galectin-3 and cancer stemness[J]. *Glycobiology*, 2018, 28(4): 172-181.

[2] BAHARUDIN R, TIENG F Y F, LEE L H, et al. Epigenetics of SFRP1: the dual roles in human cancers[J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(2): 445.

[3] KASASHIMA H, DURAN A, MARTINEZ O A, et al. Stromal SOX2 upregulation promotes tumorigenesis through the generation of a SFRP1/2-expressing cancer-associated fibroblast population[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(1): 95-110.

[4] 胡尚英, 赵雪莲, 张勇, 等. 《预防宫颈癌: WHO 宫颈癌前病变筛查和治疗指南(第二版)》解读[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(34): 2653-2657.

[5] KIM S J, CHUN K H. Non-classical role of Galectin-3 in cancer progression: translocation to nucleus by carbohydrate-recognition independent manner [J]. *BMB Rep*, 2020, 53(4): 173-180.

[6] 陈立江, 翟梅娟. 宫颈癌组织中 Galectin-3、CA19-9 水平与临床病理特征的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(22): 5298-5301.

[7] DIETLMIEIER S, YE Y, KUHN C, et al. The prostaglan-

din receptor EP2 determines prognosis in EP3-negative and galectin-3-high cervical cancer cases [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1154.

[8] 徐志红, 王秀, 刘小燕, 等. 宫颈鳞癌中血管内皮生长因子-C、血管内皮生长因子受体-3 的表达与人乳头瘤病毒 16/18 感染的相关性分析[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2021, 13(3): 56-59.

[9] 吉洁, 马志君, 曹振东, 等. HPV16/18 感染与宫颈鳞癌 VEGF-C、VEGFR-3 表达的关系[J]. *中华保健医学杂志*, 2019, 21(1): 60-62.

[10] KADIAN L K, YADAV R, NANDA S, et al. High-risk HPV infection modulates the promoter hypermethylation of APC, SFRP1, and PTEN in cervical cancer patients of North India[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(12): 9725-9732.

[11] 董嶂, 杜蓉, 薛茜文, 等. Tim-3 及其配体 Galectin-9 在宫颈癌患者中的表达及意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(5): 577-582.

[12] PENG J X, LIANG S Y, LI L. sSFRP1 exerts effects on gastric cancer cells through GSK3beta/Rac1-mediated restraint of TGFbeta/Smad3 signaling [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(1): 224-234.

[13] FENG C, SHE J, CHEN X, et al. Exosomal miR-196a-1 promotes gastric cancer cell invasion and metastasis by targeting SFRP1 [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2019, 14(19): 2579-2593.

[14] 张旭娟, 董嶂, 杨艳, 等. 宫颈病变 HPV 分型与负性分子 Tim-3 和 Galectin-9 的相关性研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2020, 43(8): 1009-1012.

[15] 张倩, 杨婷, 裴美丽, 等. 负性共刺激分子 Tim-3 和 Galectin-9 在子宫颈脱落细胞中的表达[J]. *实用妇产科杂志*, 2020, 36(7): 536-540.

[16] YANG X, HAN S W, LIU H, et al. Secreted frizzled-related protein 1 (SFRP1) gene methylation changes in the human lung adenocarcinoma cells treated with L-securinine[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2018, 20(2): 163-171.

[17] 吴瑾. WHSC1 在子宫颈癌进展中作用及相关机制的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.

[18] 王化春, 周金华, 赵东晖, 等. P16、Ki67 蛋白表达在 HPV 阳性患者宫颈上皮内瘤变中的临床价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(22): 2420-2424.

[19] 高艳华. 宫颈上皮内瘤样病变患者组织中 STAT3、EGFR 表达变化及临床意义[J]. *中国当代医药*, 2021, 28(12): 62-64.

[20] 李琪雁, 马丽雅, 张云凤, 等. HMGA2、IMP3、p16、Ki67 在宫颈上皮内瘤变及宫颈癌中的表达及意义[J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(7): 497-502.

(收稿日期: 2021-11-16 修回日期: 2022-03-18)