

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.005

宫颈鳞状细胞癌中 SMC4、CTLA4 表达情况及其早期诊断价值*

高婷婷¹,王兆林¹,师增增¹,李雪峰¹,梁立^{1△},王丽²

1. 中国人民解放军空军军医大学唐都医院妇产科,陕西西安 710038;2. 西安医学院,陕西西安 710077

摘要:目的 分析宫颈鳞状细胞癌中染色体结构维持蛋白 4(SMC4)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA4)表达情况及其对预后分析、早期诊断的价值。方法 选择 2016 年 1 月至 2017 年 1 月于中国人民解放军空军军医大学唐都医院(以下简称该院)收治的早期宫颈鳞状细胞癌(国际妇产科联盟分期为 I A~II B 期)患者 112 例为观察组,选择同期 140 例怀疑宫颈疾病,并于该院进行病理检查排除宫颈癌的女性为对照组。采集两组受检者清晨空腹静脉血,采用罗氏 Cobas 6000 化学发光分析仪检测糖类抗原(CA)125、CA199、癌胚抗原(CEA)、人附睾蛋白-4(HE4)水平。采用免疫组化法检测两组病理组织 SMC4、CTLA4 表达情况,比较两组受检者临床资料及各项检测指标。采用多因素 Logistic 回归分析影响宫颈鳞状细胞癌发生的危险因素,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 SMC4、CTLA4 表达情况宫颈鳞状细胞癌患者的预后。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 SMC4、CTLA4 诊断宫颈鳞状细胞癌的效能。结果 与对照组比较,观察组宫颈组织 SMC4 及 CTLA4 表达评分、CA125、HE4、CA199、CEA 水平明显升高,同时观察组有流产史、已绝经女性、首次性交年龄<20 岁、首次生育年龄<20 岁、孕次>5 次、有妇科疾病史患者比例均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现,SMC4 高表达、CTLA4 高表达、有流产史、已绝经、首次性交年龄<20 岁、首次生育年龄<20 岁、孕次>5 次、有妇科疾病史,以及 CA125、HE4、CA199、CEA 水平升高均为宫颈鳞状细胞癌发生的危险因素($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,SMC4 高表达患者(61.54%)和 CTLA4 高表达患者(60.71%)的总生存率分别明显低于 SMC4 低表达患者(80.00%)和 CTLA4 低表达患者(82.14%),差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,SMC4、CTLA4 诊断宫颈鳞状细胞癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.715、0.752,SMC4+CTLA4 诊断宫颈鳞状细胞癌的 AUC 为 0.875,二者联合诊断宫颈鳞状细胞癌的 AUC 大于单独检测($Z=5.714,3.075,P<0.05$)。结论 SMC4、CTLA4 在宫颈鳞状细胞癌中表达明显上调,可能参与宫颈鳞状细胞癌的发生及发展过程,可作为宫颈鳞状细胞癌的早期诊断生物学标志物,二者水平升高可能预示着预后不良。

关键词:宫颈鳞状细胞癌; 染色体结构维持蛋白 4; 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4

中图分类号:R446.9;R737.33

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)04-0449-06

Analysis of expression status of SMC4 and CTLA4 in cervical squamous cell carcinoma and their value in early diagnosis*

GAO Tingting¹,WANG Zhaolin¹,SHI Zengzeng¹,LI Xuefeng¹,LIANG Li^{1△},WANG Li²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University of PLA, Xi'an, Shaanxi 710038, China; 2. Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi 710077, China

Abstract: Objective To analyze the expression changes of chromosome structure maintenance protein 4 (SMC4) and cytotoxic T cell molecule 4 (CTLA4) in cervical squamous cell carcinoma and their value in prognostic analysis and early diagnosis. **Methods** A total of 112 patients with early cervical squamous cell carcinoma (International Federation of Obstetrics and Gynecology clinical stage I A—II B) admitted to Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University of PLA from January 2016 to January 2017 were selected as observation group, 140 women suspected of cervical disease who underwent pathological examination in the hospital to exclude cervical cancer were selected as control group. Fasting venous blood of the two groups in the morning was collected and the levels of carbohydrate antigen (CA)125, CA199, carcinoembryonic antigen (CEA) and human epididymal protein-4 (HE4) were detected by Roche Cobas 6000 chemiluminescence analyzer. The expressions of SMC4 and CTLA4 in pathological tissues of the two groups were detected by immunohistochemistry, and the clinical data and laboratory detection indexes of the two groups were compared. Multi-

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2020JM-604)。

作者简介:高婷婷,女,副主任医师,主要从事多囊卵巢综合征、宫颈癌等疾病研究。△ 通信作者,E-mail:mxqdlw@163.com。

ivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of cervical squamous cell carcinoma, and Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the prognosis of cervical squamous cell carcinoma with different expressions of SMC4 and CTLA4. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficacy of SMC4 and CTLA4 in cervical squamous cell carcinoma. **Results** Compared with those in control group, the cervical tissue SMC4 and CTLA4 expression scores, CA125, HE4, CA199 and CEA levels increased significantly in observation group. Meanwhile, the proportion of women with history of abortion, postmenopausal women, age of first sexual intercourse < 20 years old, age of first birth < 20 years old, the number of pregnancies > 5, history of gynecological diseases increased significantly in observation group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis found that SMC4 expressed highly, CTLA4 expressed highly, had a history of abortion, postmenopausal women, age of first sexual intercourse < 20 years old, age of first birth < 20 years old, the number of pregnancies > 5, had a history of gynecological diseases, increased levels of CA125, HE4, CA199 and CEA were all risk factors for cervical squamous cell carcinoma ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that patients with high SMC4 expression (61.54%) and high CTLA4 expression (60.71%) had significantly lower overall survival rates than patients with low SMC4 expression (80.00%) and low CTLA4 expression (82.14%) respectively, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that the areas under the ROC curve (AUC) of SMC4 and CTLA4 in the diagnosis of cervical squamous cell carcinoma were 0.715 and 0.752, and the AUC of combined detection of SMC4 and CTLA4 in the diagnosis of cervical squamous cell carcinoma was 0.875. The AUC of the combination of two indicators in the diagnosis of cervical squamous cell carcinoma was greater than that of a single indicator ($Z = 5.714, 3.075, P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of SMC4 and CTLA4 up-regulate significantly in cervical squamous cell carcinoma, which might be involved in the occurrence and development of cervical squamous cell carcinoma, could be used as biomarkers for the early diagnosis of cervical squamous cell carcinoma. The increase of SMC4 and CTLA4 levels might indicate poor prognosis.

Key words: cervical squamous cell carcinoma; chromosome structure maintenance protein 4; cytotoxic T cell molecule 4

宫颈癌是全世界范围内发病率较高的女性恶性肿瘤, 发病率高居世界女性恶性肿瘤第 2 位, 仅次于乳腺癌^[1]。我国宫颈癌患病人数占全世界患病人数的 33%, 病死人数占全世界因宫颈癌病死人数的 11.30%, 严重威胁女性的生命健康^[2]。宫颈鳞状细胞癌是宫颈癌的主要发病类型, 约占宫颈癌的 95%, 尽管目前医学技术飞速发展, 但宫颈鳞状细胞癌的有效筛查及早期诊断情况仍不尽人意^[3-4]。染色体结构维持蛋白 4 (SMC4) 是染色体 ATP 酶超家族成员之一, 近年研究发现, SMC4 在宫颈癌组织中异常表达, 认为 SMC4 过表达可通过激活 NF- κ B 通路促进宫颈癌的发展^[5]。细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA4) 是存在于活化 T 及 B 淋巴细胞表面的一种跨膜蛋白, 可介导 T 淋巴细胞增殖及分化过程, 帮助肿瘤细胞脱离免疫监视, 从而参与多种恶性肿瘤的发生及发展^[6-7]。本研究观察分析了宫颈鳞状细胞癌组织中 SMC4、CTLA4 表达变化及其早期诊断价值, 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 1 月中国人民解放军空军军医大学唐都医院 (以下简称本院) 收治的 112 例早期宫颈鳞状细胞癌患者为观察

组, 其中国际妇产科联盟 (FIGO) 宫颈癌分期 I B1 期 69 例 (61.61%), II A 期 43 例 (38.39%); 有淋巴结转移 42 例 (37.50%), 无淋巴结转移 70 例 (62.50%); 肿瘤最大径 < 4 cm 62 例 (55.36%), 肿瘤最大径 \geq 4 cm 50 例 (44.64%); 组织分化程度为低分化 49 例 (43.75%), 中高分化 63 例 (56.25%)。(1) 纳入标准: ①所有患者均符合《妇产科学》^[8] 中宫颈鳞状细胞癌诊断标准, 且经病理检查确诊; ②首次诊断, FIGO 分期为 I A ~ II B 期, 既往未进行放疗; ③依从性良好, 可配合检查及治疗。(2) 排除标准: ①重要器官存在严重功能障碍; ②哺乳期或妊娠期女性; ③合并宫颈相关疾病; ④年龄 > 70 岁。选择同期 140 例怀疑宫颈疾病于本院进行病理检查的女性为对照组, 均排除宫颈癌。所有研究对象均签署知情同意书, 本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集各组受检者流产史、绝经情况、首次性交年龄、首次生育年龄、孕次、妇科疾病史、家族肿瘤史、饮酒、吸烟、年龄、民族、婚姻状态等临床资料。

1.2.2 血清指标检测 采集两组受检者清晨空腹静

脉血, 3 000 r/min 离心 10 min, 收集血清标本于一40℃低温冰箱中保存待测, 避免反复冻融。采用罗氏 Cobas 6000 化学发光分析仪检测糖类抗原(CA)125、CA199、癌胚抗原(CEA)、人附睾蛋白-4(HE4)水平。

1.2.3 免疫组化法检测 SMC4 及 CTLA4 取各组受检者宫颈组织标本, 10% 甲醛固定后石蜡包埋, 制成石蜡切片, 厚度为 4 μm, 恒温箱烤片 30 min, 切片抗原修复, 磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 3 次, 3% 过氧化氢滴加于切片中, 室温下孵育 15 min, PBS 冲洗 3 次, 山羊血清封闭 30 min, 滴加 SMC4、CTLA4 一抗(SMC4 一抗购于上海优宁维生物科技股份有限公司, CTLA4 一抗购于武汉博欧特生物科技有限公司), 4℃恒温箱中孵育 15 h, PBS 冲洗 3 次, 滴加辣根过氧化物酶标记的兔抗山羊 IgG 二抗(购于北京博尔西科技有限公司)室温孵育 20 min, 二氨基联苯胺(DAB)显色苏木素复染 1 min, 1% 盐酸酒精分化, PBS 水洗反蓝, 脱水透明后封胶, 显微镜下观察各组宫颈组织着色强度。高倍视野下判断染色强度及阳性率: 不着色为 0 分, 黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 黄褐色为 3 分。阳性细胞率记分: 0 分为阳性细胞 ≤ 5%, 1 分为 > 5% ~ 25%; 2 分为 > 25% ~ 50%; 3 分为 > 50% ~ 75%; 4 分为 > 75%。阴性为两种积分之和为 0~1 分, 弱阳性为 2 分, 阳性为 3~4 分, 强阳性为 5 分及以上。0~2 分为低表达, 3 分及以上为高表达。根据 SMC4 表达评分分为 SMC4 高表达组(SMC4 表达评分 ≥ 3 分)及 SMC4 低表达组(SMC4

表达评分 < 3 分), 根据 CTLA4 表达评分分为 CTLA4 高表达组(CTLA4 表达评分 ≥ 3 分)及 CTLA4 低表达组(CTLA4 表达评分 < 3 分)。

1.2.4 随访评估 通过电话及复诊随访所有宫颈鳞状细胞癌患者, 随访日期截至 2021 年 1 月 31 日, 记录并比较不同 SMC4 及 CTLA4 表达情况患者的生存周期。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用多因素 Logistic 回归分析影响宫颈鳞状细胞癌发生的危险因素; 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 SMC4、CTLA4 表达情况的宫颈鳞状细胞癌患者的预后情况; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项实验室检测指标诊断宫颈鳞状细胞癌的价值, 曲线下面积(AUC)比较采用 *Z* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组各项检测指标及临床资料比较 与对照组比较, 观察组宫颈组织 SMC4 及 CTLA4 表达评分、CA125、HE4、CA199、CEA 水平明显升高, 同时观察组有流产史、已绝经、首次性交年龄 < 20 岁、首次生育年龄 < 20 岁、孕次 > 5 次、有妇科疾病史患者比例均明显升高, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。SMC4 及 CTLA4 免疫组化染色结果见图 1、2。

表 1 两组各项检测指标及临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%)]

组别	<i>n</i>	SMC4 表达评分	CTLA4 表达评分	年龄 (岁)	CA125	HE4	CA199	CEA
		(分)	(分)		(U/mL)	(pmol/L)	(U/mL)	(ng/mL)
对照组	140	0.89 ± 0.25	1.02 ± 0.26	50.26 ± 12.35	11.26 ± 2.16	42.16 ± 8.59	18.96 ± 6.45	2.59 ± 0.85
观察组	112	2.15 ± 0.21	2.12 ± 0.14	51.26 ± 10.25	16.58 ± 2.45	141.66 ± 15.89	115.86 ± 20.45	51.26 ± 8.96
<i>t</i> / χ^2		42.641	40.330	0.688	18.299	63.425	52.895	63.944
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.492	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

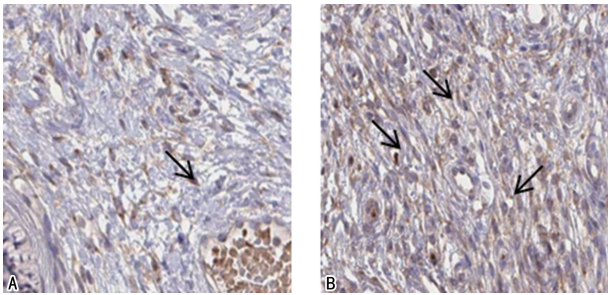
组别	<i>n</i>	民族		婚姻状态		流产史	
		汉族	其他	已婚	离婚、丧偶	无	有
对照组	140	120(85.71)	20(14.29)	124(88.57)	16(11.43)	80(57.14)	60(42.86)
观察组	112	98(87.50)	14(12.50)	92(82.14)	20(17.86)	30(26.79)	82(73.21)
<i>t</i> / χ^2		0.170		2.100		23.312	
<i>P</i>		0.680		0.147		<0.001	

组别	<i>n</i>	绝经		首次性交年龄(岁)			首次生育年龄(岁)		
		是	否	<20	20~<25	≥25	<20	20~<25	≥25
对照组	140	52(37.14)	88(62.86)	24(17.14)	48(34.29)	68(48.57)	32(22.86)	68(48.57)	40(28.57)
观察组	112	70(62.50)	42(37.50)	46(41.07)	36(32.14)	30(26.79)	56(50.00)	40(35.71)	16(14.29)
<i>t</i> / χ^2		16.019		20.505			21.242		
<i>P</i>		<0.001		<0.001			<0.001		

续表 1 两组各项检测指标及临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

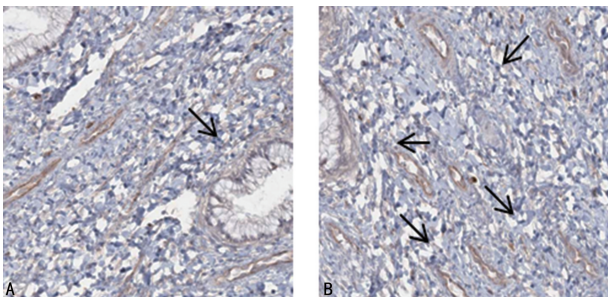
组别	n	孕次(次)			妇科疾病史	
		>5	3~5	<3	有	无
对照组	140	32(22.86)	40(28.57)	68(48.57)	60(42.86)	80(57.14)
观察组	112	50(44.64)	34(30.36)	28(25.00)	67(59.82)	45(40.18)
t/ χ^2			18.218			7.163
P			<0.001			0.007

组别	n	吸烟		饮酒		家族肿瘤史	
		是	否	是	否	有	无
对照组	140	20(14.29)	120(85.71)	16(11.43)	124(88.57)	32(22.86)	108(77.14)
观察组	112	14(12.50)	98(87.50)	16(14.29)	96(85.71)	20(17.86)	92(82.14)
t/ χ^2		0.170		0.458		0.950	
P		0.680		0.498		0.330	



注:A为对照组宫颈组织 SMC4 免疫组化染色图片;B为观察组宫颈组织 SMC4 免疫组化染色图片。

图 1 两组宫颈组织 SMC4 免疫组化染色结果(×400)



注:A为对照组宫颈组织 CTLA4 免疫组化染色图片;B为观察组宫颈组织 CTLA4 免疫组化染色图片。

图 2 两组宫颈组织 CTLA4 免疫组化染色结果(×400)

2.2 影响宫颈鳞状细胞癌发生的危险因素分析 多因素 Logistic 回归分析发现,SMC4 高表达、CTLA4 高表达、有流产史、已绝经、首次性交年龄<20岁、首次生育年龄<20岁、孕次>5次、有妇科疾病史,以及 CA125、HE4、CA199、CEA 水平升高均为宫颈鳞状细胞癌发生的危险因素($P<0.05$)。见表 2。

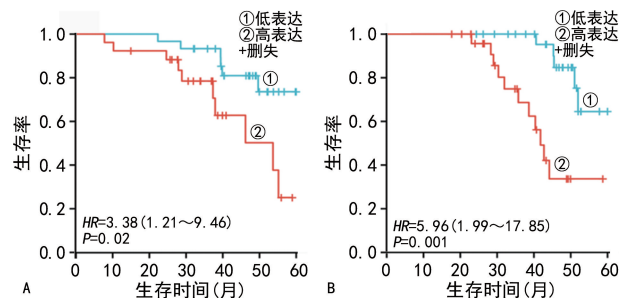
表 2 影响宫颈鳞状细胞癌发生的危险因素分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
SMC4	1.458	0.359	16.524	0.002	4.362	2.154~8.495
CTLA4	1.356	0.308	19.564	0.008	3.981	2.014~7.254
流产史	1.256	0.415	7.859	0.006	3.265	1.458~7.894
绝经	1.215	0.289	15.234	0.012	3.059	1.745~6.385

续表 2 影响宫颈鳞状细胞癌发生的危险因素分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
首次性交年龄	1.461	0.298	8.154	0.005	2.259	1.041~5.481
首次生育年龄	1.058	0.316	10.464	0.016	1.956	1.105~5.491
孕次	1.245	0.368	10.451	0.015	1.658	1.015~3.468
妇科疾病史	1.385	0.326	17.895	0.005	4.256	1.258~8.451
CA125	1.265	0.298	13.262	0.015	1.268	1.045~6.582
HE4	1.045	0.316	8.965	0.012	3.152	2.451~8.451
CA199	1.169	0.345	12.451	0.008	2.561	1.054~4.965
CEA	1.485	0.315	11.889	0.036	4.285	1.849~8.451

2.3 不同 SMC4、CTLA4 表达情况患者生存曲线分析 56 例宫颈鳞状细胞癌患者成功随访,平均随访时间为 34 个月(5~60 个月),Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,SMC4 高表达患者(26 例)总生存率为 61.54%(16/26),明显低于 SMC4 低表达患者(30 例)的 80.00%(24/30),差异有统计学意义($P<0.05$)。CTLA4 高表达患者(28 例)的总生存率为 60.71%(17/28),明显低于 CTLA4 低表达患者(28 例)的 82.14%(23/28),差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 3。



注:A为不同 SMC4 表达情况患者生存曲线;B为不同 CTLA4 表达情况患者生存曲线。

图 3 不同 SMC4、CTLA4 表达情况患者生存曲线

2.4 SMC4、CTLA4 诊断宫颈鳞状细胞癌的价值分析 ROC 曲线分析发现,SMC4、CTLA4 诊断宫颈鳞

状细胞癌的 AUC 分别为 0.715、0.752, SMC4+CTLA4 诊断宫颈鳞状细胞癌的 AUC 为 0.875, 二者联合诊断宫颈鳞状细胞癌的 AUC 明显大于 SMC4、CT-

LA4 单独检测 ($Z=5.714, 3.075, P<0.05$)。见表 3、图 4。

表 3 SMC4、CTLA4 诊断宫颈鳞状细胞癌的价值分析

指标	AUC	95%CI	SE	P	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	cut-off 值
SMC4	0.715	0.668~0.758	0.023	0.001	86.60	52.10	0.388	1.04 分
CTLA4	0.752	0.698~0.794	0.034	0.001	80.40	65.00	0.454	1.25 分
SMC4+CTLA4	0.875	0.833~0.917	0.016	<0.001	92.00	70.00	0.620	—

注:—表示无数据。

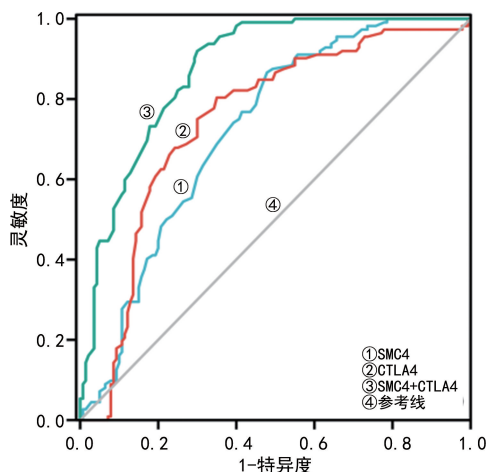


图 4 SMC4、CTLA4 诊断宫颈鳞状细胞癌的 ROC 曲线

3 讨论

宫颈鳞状细胞癌是全世界范围内常见的女性恶性肿瘤,近年统计发现,全世界每年有 50 万人确诊为宫颈鳞状细胞癌,其中发展中国家的人数占 90% 以上^[9]。随着近年生活节奏的加快及生活压力的增加,宫颈鳞状细胞癌患病率不断增加,且呈现年轻化趋势,成为医学界关注的焦点。目前,临床治疗宫颈鳞状细胞癌的主要方式为手术治疗,但由于宫颈鳞状细胞癌早期症状不典型,多数患者确诊时已处于中晚期,耽误手术治疗的最佳时机,预后情况较差^[10-11],因此,寻找有效筛查及早期诊断宫颈鳞状细胞癌的方法成为妇科领域关注热点。

SMC4 是近年研究恶性肿瘤的常见因子,可通过调控染色体的聚合及分离过程介导肿瘤细胞的增殖及迁移过程^[12-13]。目前研究发现 SMC4 在乳腺癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌等多种恶性肿瘤组织中呈明显高表达,具有一定致癌性,通过参与肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移过程促进肿瘤的发展^[14]。宿主免疫系统变化影响着肿瘤的发生及发展进程,CTLA4 作为一种跨膜蛋白,可通过调节 T 淋巴细胞的增殖及活化过程抑制机体的免疫应答,促进肿瘤细胞的转移及侵袭。目前研究发现,CTLA4 在胆管癌、乳腺癌及鼻咽癌等多种恶性肿瘤中明显高表达,且其水平越高,患者预后情况越差^[15-16]。近年研究发现,CTLA4 在宫颈癌中呈异常表达状态,可能参与宫颈癌的发生及发展^[17]。本研究结果显示,与对照组比较,观察组宫颈

组织 SMC4、CTLA4 表达评分明显升高。这提示 SMC4、CTLA4 的表达可能与宫颈鳞状细胞癌的发生及发展存在密切联系,与林瑶等^[18]研究中 SMC4 作为促癌基因促进宫颈鳞状细胞癌发生的结论相近。究其原因,可能与 SMC4 通过介导染色体形态变化调控肿瘤细胞的增殖过程有关。同时本研究采用多因素 Logistic 回归分析发现,SMC4 高表达、CTLA4 高表达、有流产史、已绝经、首次性交年龄<20 岁等因素为影响宫颈鳞状细胞癌发生的危险因素。Kaplan-Meier 生存曲线分析发现,SMC4 高表达患者总生存率明显低于 SMC4 低表达患者,CTLA4 高表达患者总生存率明显低于 CTLA4 低表达患者。由此说明,SMC4、CTLA4 两指标的高表达与宫颈鳞状细胞癌发生及预后情况密切相关。进一步分析 SMC4、CTLA4 在早期诊断宫颈鳞状细胞癌中的价值,发现 SMC4、CTLA4 诊断宫颈鳞状细胞癌的 AUC 分别为 0.715、0.752,二者联合诊断宫颈鳞状细胞癌的 AUC 为 0.875。这提示 SMC4、CTLA4 在诊断宫颈鳞状细胞癌方面具有一定价值,其中相较于单一指标,二者联合诊断价值更高,有助于宫颈鳞状细胞癌的有效筛查及早期诊断,改善患者预后。

综上所述,SMC4、CTLA4 在宫颈鳞状细胞癌中表达明显上调,可能参与宫颈鳞状细胞癌的发生及发展过程,可作为宫颈鳞状细胞癌的早期诊断生物学标志物,二者水平升高可能预示着预后不良。

参考文献

- [1] MENDOZA R, ZHOU Y Y, SALMAN B, et al. Expression patterns and clinical significance of PD-L1 and PD-1 in squamous cell carcinoma of cervix[J]. Gynecol Oncol, 2019, 154(1):52-53.
- [2] 宋春红,甄娟,吴莎,等.基于 TCGA 数据库免疫基因表达谱构建 253 例宫颈鳞状细胞癌免疫亚组[J].中华肿瘤防治杂志,2021,28(2):137-143.
- [3] ZONG L J, ZHANG Q Q, KONG Y J, et al. The tumor-stroma ratio is an independent predictor of survival in patients with 2018 FIGO stage III C squamous cell carcinoma of the cervix following primary radical surgery[J]. Gynecol Oncol, 2020, 156(3):676-681.
- [4] LI B B, SUN H Z, ZHANG S Y, et al. The utility of APT and IVIM in the diagnosis and differentiation of squamous

- cell carcinoma of the cervix; a pilot study[J]. *Mag Reson Imag*, 2019, 63:105-113.
- [5] HE H, ZHENG C, TANG Y. Overexpression of SMC4 predicts a poor prognosis in cervical cancer and facilitates cancer cell malignancy phenotype by activating NF- κ B pathway[J]. *Hum Cell*, 2021, 34(6):1888-1898.
- [6] MEDIK Y B, ZHOU Y, KAHN L M, et al. Outcome of concurrent treatment with a-CTLA4 and metronidazole in murine model of colon adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15):e14566.
- [7] CUI K, YAO S, ZHANG H, et al. Identification of an immune overdrive high-risk subpopulation with aberrant expression of FOXP3 and CTLA4 in colorectal cancer[J]. *Oncogene*, 2021, 40(11):1-16.
- [8] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社: 111-115.
- [9] CHANG L, YUAN Z, TIAN W. A retrospective study of carboplatin and liposomal doxorubicin in patients with locally advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15suppl):e18021.
- [10] SCHAFFER P, BATASH R, ERTL-WAGNER B, et al. Treatment of cervix carcinoma FIGO III b with Photofrin II as a radiosensitizer: a case report[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2019, 18(5):1275-1279.
- [11] STEWART C, MOSES J. NKX3. 1 expression in cervical adenoid basal cell carcinoma: another gynaecological lesion with prostatic differentiation? [J]. *Pathology*, 2021, 53(2):193-198.
- [12] 黄晓峰, 曲直, 胡雯, 等. 沉默 SMC4 对舌鳞癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其机制研究[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2019, 28(8):1-5.
- [13] MA R M, YANG F, HUANG D P, et al. The prognostic value of the expression of SMC4 mRNA in breast cancer [J]. *Dis Mark*, 2019, 2019(16):1-7.
- [14] 孙炜玮, 马丹丹, 董庆泰, 等. 染色体结构维持蛋白 4 在胰腺癌中表达的临床与生物信息学分析[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2022, 34(4):227-232.
- [15] 艾超, 唐婧, 冀召帅, 等. 免疫检查点相关分子在基底样乳腺癌中的预后价值分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(9):1542-1546.
- [16] 张莎娜, 黄成静, 李旭, 等. 肺结核患者外周血 T 淋巴细胞 CTLA4、TIM-3 表达及临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(5):731-735.
- [17] ALI N A, HAMDY N M, GIBRIEL A A, et al. Investigation of the relationship between CTLA4 and the tumor suppressor RASSF1A and the possible mediating role of STAT4 in a cohort of Egyptian patients infected with hepatitis C virus with and without hepatocellular carcinoma[J]. *Arch Virol*, 2021, 166(6):1643-1651.
- [18] 林瑶, 林春霖, 王琴, 等. 微小染色体蛋白家族和染色体结构维持蛋白 4 基因在宫颈鳞状细胞癌组织中的表达及其生物信息学分析[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(2):430-437.

(收稿日期:2022-04-25 修回日期:2022-10-08)

(上接第 448 页)

- treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92:205-216.
- [6] 窦珊珊, 李慧杰, 许会军, 等. 华蟾素注射液联合 SOX 方案对晚期胃癌的近期疗效[J]. *河北医药*, 2021, 43(4):564-567.
- [7] 肖锋. 贞芪扶正汤联合胸腺法新对晚期接受化疗的非小细胞肺癌免疫功能研究[J]. *中医临床研究*, 2021, 13(5):30-32.
- [8] 胡月, 马满玲. FEC 及 TC 方案在乳腺癌新辅助化疗中的疗效及经济性研究[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(12):1752-1753.
- [9] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [10] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003:102-104.
- [11] 樊华, 高永涛, 卢荣增, 等. 老年胃癌患者腹腔镜手术治疗效果及免疫球蛋白、T 淋巴细胞亚群的变化观察[J]. *中国医刊*, 2018, 53(12):1352-1356.
- [12] 余传隆, 黄正明, 修成娟, 等. 中国临床药物大辞典: 化学药[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018:34-39.
- [13] 叶映泉, 李庆林, 朱耀东, 等. 华蟾素抗肿瘤作用机制研究进展[J]. *中药药理学与临床*, 2022, 38(3):215-221.
- [14] 朱必胜, 田红岸, 舒诚荣, 等. 华蟾素胶囊联合放疗治疗晚期胰腺癌的临床效果观察[J]. *中国医药*, 2020, 15(5):749-752.
- [15] 吴宏磊, 陈进宝, 徐可, 等. 华蟾素抗肿瘤作用及其机制研究进展[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(2):192-196.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知: 化学药和生物制品(2015 年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017:45-48.
- [17] 林青凤, 何树燕, 陈洁, 等. 奥沙利铂联合替吉奥方案加用胸腺法新治疗晚期胃癌的临床观察[J]. *中国医刊*, 2020, 55(12):1340-1343.
- [18] 王俞, 崔书中. 恶性肿瘤患者的免疫功能状态及免疫治疗研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(13):876-879.
- [19] 乔丹, 王智煜, 文孝婷, 等. 胸腺肽 α 1 降低老年肺癌患者化疗期间感染风险及对预后的影响[J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(8):696-701.
- [20] 初怡君, 张显玉, 张有学, 等. 胸腺法新在肿瘤治疗中的应用研究进展[J]. *癌症进展*, 2019, 17(16):1879-1880.

(收稿日期:2022-03-28 修回日期:2022-11-08)