

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.07.005

血清 ANXA1、Hsp70、Hsp90α 与局部晚期宫颈癌患者新辅助化疗疗效的关系分析*

张慧雅,李慧娟[△]

西电集团医院妇科,陕西西安 710077

摘要:目的 探讨血清膜联蛋白 A1(ANXA1)、热休克蛋白 70(Hsp70)、热休克蛋白 90α(Hsp90α)与局部晚期宫颈癌(LACC)患者新辅助化疗(NACT)疗效的关系。**方法** 选择 2020 年 1 月至 2023 年 1 月在该院进行 NACT 治疗的 157 例 LACC 患者为研究对象,根据 NACT 疗效分为有效组和无效组。比较两组化疗前血清 ANXA1、Hsp70、Hsp90α 水平,采用多因素 Logistics 回归分析 NACT 疗效的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ANXA1、Hsp70、Hsp90α 对 LACC 患者 NACT 无效的预测价值。**结果** 有效组(126 例)血清 ANXA1 水平高于无效组(31 例),血清 Hsp70、Hsp90α 水平低于无效组,差异有统计学意义($P<0.05$)。单因素分析显示,有效组国际妇产科联盟大会(FIGO)分期为ⅡA2 期患者占比、低/未分化患者占比、有淋巴结转移患者占比,以及化疗前 CA125、CA199 水平低于无效组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,血清 Hsp70 水平升高、血清 Hsp90α 水平升高、FIGO 分期为ⅡA2 期和 CA199 水平升高是影响 LACC 患者 NACT 疗效的独立危险因素($P<0.05$),ANXA1 水平升高是保护因素($P<0.05$)。血清 ANXA1、Hsp70、Hsp90α 及 3 项指标联合检测预测 LACC 患者 NACT 无效的曲线下面积(AUC)分别为 0.836、0.789、0.717 和 0.941。**结论** 血清 ANXA1、Hsp70、Hsp90α 与 LACC 患者 NACT 疗效有关,3 项指标联合检测对 LACC 患者 NACT 疗效具有较高的预测价值。

关键词:局部晚期宫颈癌; 膜联蛋白 A1; 热休克蛋白 70; 热休克蛋白 90α; 新辅助化疗; 预测价值
中图法分类号:R737.33 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)07-0884-05

Analysis of relationship between serum ANXA1, Hsp70 and Hsp90α with efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer*

ZHANG Huiya, LI Huijuan[△]

Department of Gynecology, Xidian Group Hospital, Xi'an, Shaanxi 710077, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum annexin A1 (ANXA1), heat shock protein 70 (Hsp70) and heat shock protein 90α (Hsp90α) with the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in the patients with locally advanced cervical cancer (LACC). **Methods** A total of 157 patients with LACC treated with NACT in this hospital from January 2020 to January 2023 were selected as the study subjects and divided into the effective group and ineffective group according to the effect of NACT. The levels of serum ANXA1, Hsp70 and Hsp90α before chemotherapy were compared between the two groups, the influencing factors of NACT efficacy were analyzed by the multivariate Logistics regression. The predictive value of serum ANXA1, Hsp70 and Hsp90α for NACT ineffectiveness in the patients with LACC was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The serum ANXA1 level in the effective group (126 cases) was higher than that in the ineffective group (31 cases), the serum Hsp70 and Hsp90α levels were lower than those in the ineffective group, and the differences between two groups were statistically significant ($P<0.05$). The univariate analysis showed that the proportion of the patients with Federation International of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage ⅡA2, proportion of the patients with low/undifferentiation, proportion of the patients with lymph node metastasis and CA125 and CA199 levels before chemotherapy in the effective group were lower than those in the ineffective group, and the differences were statistically significant ($P>0.05$). The multivariate Logistics regression analysis showed that serum Hsp70 level increase, serum Hsp90α level increase, FIGO stage ⅡA2 and CA199 level increase were the independent risk factors for the ef-

* 基金项目:陕西省科技计划青年项目(2021JQ-727)。
作者简介:张慧雅,女,副主任医师,主要从事妇科肿瘤方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:690385305@qq.com。
网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240313.1325.016.html>(2024-03-14)

ficacy of NACT in the patients with LACC, and the ANXA1 level increase was a protective factor ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum ANXA1, Hsp70, Hsp90 α and the 3-indicator combined detection for predicting the NACT ineffective in the patients with LACC were 0.836, 0.789, 0.717 and 0.941 respectively. **Conclusion** Serum ANXA1, Hsp70 and Hsp90 α are related to the efficacy of NACT in the patients with LACC, the combine detection of the three indicators has a high predictive value for the efficacy of NACT in the patients with LACC.

Key words: locally advanced cervical cancer; annexin A1; heat shock protein 70; heat shock protein 90 α ; neoadjuvant chemotherapy; predictive value

局部晚期宫颈癌(LACC)是指肿瘤最大径 ≥ 4 cm的ⅠB3期和ⅡA2期宫颈癌^[1]。LACC患者手术风险过高,临床上通常不能直接进行外科手术。新辅助化疗(NACT)可缩小肿瘤体积、降低术后切缘阳性率、消除亚临床病灶,为LACC患者提供手术机会^[2]。然而,临床实践中并非所有LACC患者均能从NACT治疗中获益,NACT治疗无效者甚至耽误了最佳治疗时间,导致预后更差^[3]。因此,开展NACT前准确评估LACC患者NACT疗效具有重要意义。膜联蛋白A1(ANXA1)又称脂皮质素I,具有抗炎、促进细胞增殖和凋亡等多种功能,已被证实与鳞状细胞癌^[4]、卵巢癌^[5]化疗敏感性有关。热休克蛋白(Hsp)70和HSP90 α 是一类广泛的高度保守的蛋白,与肿瘤细胞的恶性增殖、分化、凋亡等生物学行为有密切的关系^[6]。另有研究表明Hsp70与食管鳞癌^[7]、Hsp90 α 与肺癌^[8]化疗敏感性密切相关。本研究拟探讨血清ANXA1、Hsp70、Hsp90 α 与LACC患者NACT疗效的关系,以为LACC患者的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年1月至2023年1月在本院进行NACT治疗的LACC患者157例为研究对象。患者年龄37~80岁,平均(51.66 $\pm$ 9.54)岁;体质指数(BMI)为18.27~27.43 kg/m²,平均(22.90 $\pm$ 1.42)kg/m²;绝经情况:绝经112例,未绝经45例;国际妇产科联盟大会(FIGO)分期:ⅠB3期89例,ⅡA2期68例;分化程度:低/未分化69例,高/中分化88例;病理类型:鳞癌50例,非鳞癌107例;有淋巴结转移71例;合并糖尿病52例,高血压46例,高脂血症29例;肿瘤最大径4.0~7.3 cm,平均(5.84 $\pm$ 0.81)cm;化疗前糖类抗原125(CA125)水平为(54.12 $\pm$ 3.57)U/mL,糖类抗原199(CA199)水平为(40.66 $\pm$ 4.79)U/mL,血红蛋白(Hb)水平为(122.12 $\pm$ 11.94)g/L,血小板计数(PLT)水平为(232.41 $\pm$ 22.07) $\times 10^9$ /L。纳入标准:(1)符合LACC诊断标准^[9],肿瘤最大径 ≥ 4 cm,病理学检查确诊为原发性宫颈癌,FIGO分期^[10]为ⅠB3期和ⅡA2期;(2)入组前未接受任何相关治疗;(3)符合NACT适应证,在本院完成完整的NACT;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)有肿瘤细胞远处转移者;(3)合并心、脑、肾等重要脏器

功能障碍者;(4)合并血液系统疾病、急慢性感染、免疫系统疾病者。所有患者均签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会审核批准(审批号:20191206-03)。

1.2 方法

1.2.1 血清ANXA1、Hsp70、Hsp90 α 测定 患者入院后均采集空腹静脉血5 mL,3 000 r/min离心15 min,离心半径10 cm,取上清液于-80℃保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清ANXA1、Hsp70、Hsp90 α 水平。人ANXA1 ELISA试剂盒(规格96T,货号EKU02422)购于艾美捷科技有限公司,人HSP70 ELISA试剂盒(规格96T,货号LM-HSP70-Hu)、人HSP90 α ELISA试剂盒(规格96T,货号LM-HSP90-Hu)购于上海联迈生物工程有限公司。严格按照试剂盒说明书进行操作,于450 nm波长处测定吸光度(A)值,绘制标准曲线,计算血清ANXA1、Hsp70、Hsp90 α 水平。

1.2.2 NACT治疗方法 患者入院确诊后给予标准NACT方案进行治疗,即紫杉醇联合顺铂治疗。具体用药方案:紫杉醇(紫杉醇注射液,扬子江药业集团有限公司,国药准字H20053001,规格5 mL:30 mg)175 mg/m²,1次/d,静脉滴注;顺铂(注射用顺铂,齐鲁制药有限公司,国药准字H37021356,规格30 mg)75 mg/m²,1次/d,静脉滴注。以21 d为1个化疗周期,计划治疗3个周期,具体化疗周期数由化疗医师根据患者的具体情况适当调整。

1.3 NACT疗效评价标准 于化疗3个周期后进行计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)和胸部X线片检查,基于影像学检查结果,根据实体肿瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)^[11]评价NACT疗效。具体标准:完全缓解(CR)为全部肿瘤病灶(包括靶病灶和非靶病灶)消失并维持4周,所有淋巴结短径必须 < 10 mm;部分缓解(PR)为所有靶病灶最大径之和与基线相比缩小 $\geq 30\%$ 并维持4周,但未达到CR;疾病进展(PD)为病灶(或靶病灶)最大径之和较最小时增加 $\geq 20\%$,且最大径增加的绝对长度至少达到5 mm,或出现1个或多个新病灶,非靶病灶明显进展;疾病稳定(SD)为介于PR与PD之间。将CR和PR评价为NACT有效,纳入有效组,将SD和PD评价为NACT无效,纳入无效组。

1.4 统计学处理 采用IBM SPSS Statistics 26.0统

计软件对本研究的数据进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 LACC 患者 NACT 疗效的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ANXA1、Hsp70、Hsp90 α 及 3 项指标联合检测对 LACC 患者 NACT 治疗无效的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 ANXA1、Hsp70、Hsp90 α 水平比较 157 例 LACC 患者化疗 3 个周期后,CR 37 例(23.57%),PR 89 例(56.69%),SD 22 例(14.01%),PD 9 例(5.73%)。将疗效为 CR 和 PR 的 126 例患者纳入有效组,将疗效为 SD 和 PD 的 31 例患者纳入无效组。有效组化疗前血清 ANXA1 水平高于无效组,血清 Hsp70、Hsp90 α 水平低于无效组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 ANXA1、Hsp70、Hsp90 α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ANXA1(ng/L)	Hsp70(ng/mL)	Hsp90 α (ng/mL)
有效组	126	4.38 $\pm$ 1.28	2.90 $\pm$ 0.92	89.57 $\pm$ 15.27
无效组	31	2.71 $\pm$ 1.13	4.44 $\pm$ 1.67	100.01 $\pm$ 11.82
<i>t</i>		6.651	−6.948	−3.551
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 有效组和无效组临床资料比较 有效组 FIGO 分期为ⅡA2 期患者占比、低/未分化患者占比、有淋巴结转移患者占比,以及化疗前 CA125、CA199 水平低于无效组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组年龄、BMI、绝经情况、病理类型,合并糖尿病、高血压、高脂血症患者比例,肿瘤最大径,化疗前 Hb、PLT 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 LACC 患者 NACT 疗效影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以 LACC 患者 NACT 疗效为因变量(赋值:有效=0,无效=1),以血清 ANXA1、Hsp70、Hsp90 α 、CA125、CA199 水平(赋值:连续性变量原值输入)及 FIGO 分期(赋值:ⅠB3 期=0,ⅡA2 期=1)、分化程度(赋值:高/中分化=0,低/未分化=1)、淋巴结转移(赋值:无=0,有=1)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 Hsp70 水平升高、血清 Hsp90 α 水平升高、FIGO 分期为ⅡA2 期和 CA199 水平升高是影响 LACC 患者 NACT 疗效的独立危险因素($P<0.05$),ANXA1 水平升高是保护因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 ANXA1、Hsp70、Hsp90 α 预测 LACC 患者 NACT 疗效的价值 血清 ANXA1、Hsp70、Hsp90 α 及 3 项指标联合检测预测 LACC 患者 NACT 无效的曲线下面积(AUC)分别为 0.836、0.789、0.717 和 0.941,联合检测优于各指标单独检测。见图 1、表 4。

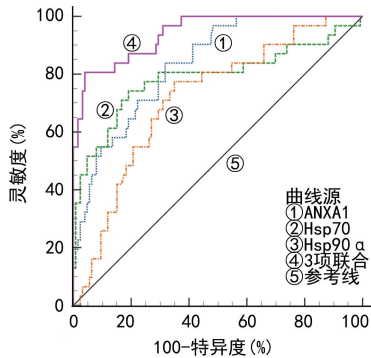


图 1 血清 ANXA1、Hsp70、Hsp90 α 单独及联合检测预测 LACC 患者 NACT 无效的 ROC 曲线

表 2 有效组和无效组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	有效组(<i>n</i> =126)	无效组(<i>n</i> =31)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	51.48 $\pm$ 9.76	52.39 $\pm$ 9.29	−0.469	0.640
BMI(kg/m ²)	22.84 $\pm$ 1.35	23.13 $\pm$ 1.47	−1.053	0.294
绝经情况			0.243	0.622
绝经	91(72.22)	21(67.74)		
未绝经	35(27.78)	10(32.26)		
FIGO 分期			12.033	0.001
ⅠB3 期	80(63.49)	9(29.03)		
ⅡA2 期	46(36.51)	22(70.97)		
分化程度			6.633	0.010
低/未分化	49(38.89)	20(64.52)		
高/中分化	77(61.11)	11(35.48)		
病理类型			0.838	0.360
鳞癌	88(69.84)	19(61.29)		
非鳞癌	38(30.16)	12(38.71)		
淋巴结转移			4.026	0.045
有	52(41.27)	19(61.29)		
无	74(58.73)	12(38.71)		
合并糖尿病			0.541	0.462
是	40(31.75)	12(38.71)		
否	86(68.25)	19(61.29)		
合并高血压			2.958	0.085
是	33(26.19)	13(41.94)		
否	93(73.81)	18(58.06)		
合并高脂血症			1.371	0.242
是	21(16.67)	8(25.81)		
否	105(83.33)	23(74.19)		
肿瘤最大径(cm)	5.82 $\pm$ 0.79	5.93 $\pm$ 0.81	−0.691	0.491
化疗前 CA125(U/mL)	52.91 $\pm$ 7.10	59.04 $\pm$ 5.24	−4.510	<0.001
化疗前 CA199(U/mL)	39.95 $\pm$ 3.78	43.55 $\pm$ 5.23	−4.379	<0.001
化疗前 Hb(g/L)	122.48 $\pm$ 11.39	120.66 $\pm$ 12.47	0.782	0.435
化疗前 PLT($\times 10^9$ /L)	231.39 $\pm$ 22.38	236.57 $\pm$ 21.49	−1.163	0.247

表 3 LACC 患者 NACT 疗效影响因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
ANXA1	-0.149	0.041	13.005	<0.001	0.861	0.794~0.934
Hsp70	0.084	0.029	7.863	0.005	1.087	1.026~1.153
Hsp90 α	0.159	0.058	7.605	0.006	1.173	1.047~1.313
CA125	0.136	0.074	3.398	0.065	1.146	0.991~1.324
CA199	0.199	0.096	4.259	0.039	1.220	1.010~1.474
FIGO 分期	4.061	1.850	4.818	0.028	2.251	1.806~10.007
分化程度	-1.236	1.135	1.185	0.276	0.291	0.031~2.689
有淋巴结转移	-0.811	1.309	0.384	0.536	0.444	0.034~5.784
常量	-24.832	8.761	8.034	0.005	—	—

注：—表示无数据。

表 4 血清 ANXA1、Hsp70、Hsp90 α 预测 LACC 患者 NACT 无效的效能分析

项目	cut-off 值	AUC	约登指数	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)
ANXA1	3.91 ng/L	0.836	0.521	0.769~0.890	83.87	68.25
Hsp70	3.47 ng/mL	0.789	0.551	0.717~0.850	74.19	80.95
Hsp90 α	95.34 ng/mL	0.717	0.425	0.640~0.786	77.42	65.08
3 项联合	—	0.941	0.767	0.892~0.973	80.65	96.03

注：—表示无数据。

3 讨 论

近年来,随着医学技术的发展,NACT 为恶性肿瘤的治疗提供了新思路,已被广泛应用于乳腺癌、宫颈癌、肺癌等各类肿瘤的治疗中^[12]。理论上,NACT 可为分期过高、肿瘤体积过大而不适宜手术治疗的 患者提供手术机会,从而改善患者生存及预后^[13]。然而临床实践中,部分患者对 NATC 不敏感,导致 NACT 治疗无效。目前关于 NACT 无效的具体机制尚不十分明确,多认为与药物失活、药物靶点改变、药物流出、细胞凋亡及 DNA 损伤修复等多种因素有关^[14]。

ANXA1 是钙离子依赖的磷脂结合蛋白,其基因定位于人染色体 9q12~q21.2,由 13 个外显子和 12 个内含子组成,包括保守的 C 末端蛋白核心结构和多功 能的 N 末端“头部”,已被证实与非小细胞肺癌、卵巢 癌等多种肿瘤耐药性有关^[15]。Hsp 是一种分布广泛 的具有高度保守性的应激蛋白,具有分子伴侣活性,在 防止蛋白聚集、调节细胞生长平衡中扮演重要角色,按 照蛋白相对分子质量大小可分为 Hsp110、Hsp90(包 括 Hsp90 α 和 Hsp90 β)、Hsp70、Hsp60 以及小分子 Hsp 5 类,其中 Hsp70 和 Hsp90 α 易受应激状态的诱导,在多种肿瘤中呈高表达状态,其水平与 肿瘤临床分期、分化程度、转移等病理因素有关^[16]。 在 LACC 肿瘤环境下,Hsp70 和 Hsp90 α 大量分泌,肿 瘤恶性程度越高,其分泌越多,在血清中水平越高。

本研究显示,化疗前有效组血清 ANXA1 水平高于 无效组,血清 Hsp70、Hsp90 α 水平低于无效组,血清 Hsp70、Hsp90 α 水平升高是影响 LACC 患者

NACT 疗效的独立危险因素,而血清 ANXA1 水平升 高是保护因素。这表明血清 ANXA1、Hsp70、Hsp90 α 与 LACC 患者 NATC 疗效有关。ANXA1 影响 LACC 患者 NATC 疗效的可能原因如下:(1)ANXA1 具有钙离子调节的胞吐及促囊泡聚合作用,可通过加 强囊泡的聚合以及药物填充囊泡影响药物转运到细 胞内而发挥作用^[17],进而影响 LACC 患者 NACT 敏 感性;(2)ANXA1 转运到细胞核内通过诱导细胞凋亡 相关蛋白的去磷酸化,介导细胞凋亡^[18],当 ANXA1 表达下调时肿瘤细胞凋亡能力降低,增殖作用强化, 进而引起 NACT 耐药。Hsp70 影响 LACC 患者 NATC 疗效的可能原因如下:Hsp70 能通过抑制细胞 色素 C 与凋亡酶激活因子结合,阻断功能性凋亡小体 的形成,干扰含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶激 活,抑制细胞凋亡过程^[19],当 Hsp70 表达上调时,细 胞凋亡被抑制,增殖能力增强,诱发 NATC 不敏感。 Hsp90 α 影响 LACC 患者 NATC 疗效的可能原因如 下:Hsp90 α 是肿瘤特异性抗原之一,可通过与基质 金属蛋白酶 2 结合或促进表皮生长因子受体 2 活化, 增强肿瘤细胞的侵袭、转移能力,肿瘤细胞可利用 Hsp90 α 维持自身基因免于发生错误折叠,从而增强 NACT 耐药性^[20]。

进一步 ROC 曲线分析结果显示,血清 ANXA1、 Hsp70、Hsp90 α 及 3 项指标联合检测预测 LACC 患 者 NACT 无效的 AUC 分别为 0.836、0.789、0.717 和 0.941,3 项指标联合检测预测 LACC 患者 NACT 无效的效能优于各项指标单独检测。导致 LACC 患

者 NACT 无效的机制是复杂且多方面的, ANXA1、Hsp70、Hsp90 α 可分别从药物运转、肿瘤细胞凋亡以及肿瘤细胞侵袭与迁移方面反映耐药风险, 因而 3 项指标联合检测能更好地反映患者 NACT 疗效, 提高预测效能。

综上所述, 当 LACC 患者血清 ANXA1 水平较低, 血清 Hsp70、Hsp90 α 水平较高时, NACT 耐药风险增大。在 LACC 患者开展 NACT 治疗前通过检测血清 ANXA1、Hsp70、Hsp90 α 水平有助于评价 NACT 无效的发生风险, 具有较高的临床应用价值。

参考文献

[1] 于明月, 陈峥峥, 赵旭旭, 等. 局部晚期宫颈癌术后辅助治疗的影响因素及其列线图风险模型的构建[J]. 国际肿瘤学杂志, 2021, 48(1): 35-40.

[2] MUSUNURU H B, PIFER P M, MOHINDRA P, et al. Advances in management of locally advanced cervical cancer[J]. Indian J Med Res, 2021, 154(2): 248-261.

[3] GADDUCCI A, COSIO S. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: review of the literature and perspectives of clinical research[J]. Anticancer Res, 2020, 40(9): 4819-4828.

[4] 黄鑫, 陈博, 李自康, 等. 不同放化疗敏感性食管鳞状细胞癌中膜联蛋白 A1 的表达及预后因素分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(10): 1344-1348.

[5] MANAI M R, DOGHRI R, FINETTI P, et al. Overexpression of annexin a1 is an independent predictor of longer overall survival in epithelial ovarian cancer[J]. In Vivo, 2020, 34(1): 177-184.

[6] GENEST O, WICKNER S, DOYLE S M. Hsp90 and Hsp70 chaperones: collaborators in protein remodeling [J]. J Biol Chem, 2019, 294(6): 2109-2120.

[7] HUANG R Q, LI S, TIAN C, et al. Thermal stress involved in TRPV2 promotes tumorigenesis through the pathways of HSP70/27 and PI3K/Akt/mTOR in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 2022, 127(8): 1424-1439.

[8] 董晓玉, 钟涛, 叶元滋, 等. 血清 HSP90 α 和癌组织基因 HSP90AA1 在肺癌中的高表达及预后价值[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(7): 1034-1040.

[9] KOH W J, ABU-RUSTUM N R, BEAN S, et al. Cervical cancer, version 3. 2019, NCCN clinical practice guidelines

in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(1): 64-84.

[10] MATSUO K, MACHIDA H, MANDELBAUM R S, et al. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system[J]. Gynecol Oncol, 2019, 152(1): 87-93.

[11] SCHWARTZ L H, LITIERE S, DE VRIES E, et al. RECIST 1. 1-Update and clarification: from the RECIST committee[J]. Eur J Cancer, 2016, 62: 132-137.

[12] BENSON R, PATHY S, KUMAR L, et al. Locally advanced cervical cancer-neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation and targeted therapy as maintenance: a phase II study[J]. J Cancer Res Ther, 2019, 15(6): 1359-1364.

[13] 穆碧玉, 李杰慧, 秦瑶, 等. 血清骨桥蛋白、胸苷激酶 1、成纤维细胞生长因子受体 4 与局部晚期宫颈癌患者新辅助化疗疗效的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(18): 3504-3508.

[14] 李晓慧, 白桦, 吴素慧. 宫颈癌新辅助化疗耐药分子生物标志物的研究现状[J]. 生命的化学, 2019, 39(3): 600-604.

[15] ARAÚJO T G, MOTA S T S, FERREIRA H S V, et al. Annexin a1 as a regulator of immune response in cancer [J]. Cells, 2021, 10(9): 2245.

[16] LUBKOWSKA A, PLUTA W, STRONSKA A, et al. Role of heat shock proteins (HSP70 and HSP90) in viral infection[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9366.

[17] 朱东旺, 孙文文, 赵铜超, 等. ANXA1 对口腔鳞癌 TPF 化疗敏感性的影响及作用机制探讨[J]. 上海口腔医学, 2019, 28(3): 225-230.

[18] OSHI M, TOKUMARU Y, MUKHOPADHYAY S, et al. Annexin a1 expression is associated with Epithelial-Mesenchymal transition (EMT), cell proliferation, prognosis, and drug response in pancreatic cancer[J]. Cells, 2021, 10(3): 653.

[19] 王军, 袁纯辉, 孙红, 等. 高危型人乳头瘤病毒 16 E6 蛋白通过外泌体传递热休克蛋白 70 调控巨噬细胞介导宫颈癌细胞增殖、侵袭和迁移[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2020, 40(7): 538-546.

[20] 肖鑫, 盛晓安, 施险峰, 等. 热疗联合同步放化疗对中晚期宫颈癌的临床疗效及血清热休克蛋白 90 α 表达的影响[J]. 中华全科医学, 2022, 20(7): 1109-1112.

(收稿日期: 2023-09-03 修回日期: 2023-12-06)

(上接第 883 页)

[16] 李爱新, 黄春洋, 张宏伟, 等. 血清白蛋白对艾滋病合并重度肺孢子菌肺炎患者预后的评估价值[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(6): 129-132.

[17] HUANG J F, CHENG A G, KUMAR R, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 Independent of age and co-morbidity[J]. J Med Virol, 2020, 92(10): 2152-2158.

[18] ZHANG J X, XIE Z M, CAI S H, et al. Hypoalbuminemia predicts inferior outcome in patients with AIDS-related lymphoma[J]. Infect Agent Cancer, 2022, 17(1): 33.

[19] 李姣. 艾滋病患者住院期间真菌感染情况及危险因素分析[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(6): 1054-1056.

(收稿日期: 2023-08-10 修回日期: 2023-11-15)